N° D'ORDRE

ANNÉE 1961

233

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1961

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marie-Elisabeth REVOL
Ancienne externe des Hôpitaux de Lyon
Interne des Hôpitaux Psychiatriques

Née le 7 Décembre 1933 à LYON (Rhône)

LES PSYCHOANALEPTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'OLIGOPHRENIE

Travail du Service du Docteur BEAUJARD
Hôpital du Vinatier

N° D'ORDRE ANNÉE 1961

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1961

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marie-Elisabeth REVOL
Ancienne externe des Hôpitaux de Lyon
Interne des Hôpitaux Psychiatriques

Née le 7 Décembre 1933 à LYON (Rhône)

LES PSYCHOANALEPTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'OLIGOPHRENIE

Travail du Service du Docteur BEAUJARD
Hôpital du Vinatier

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550007_0031

'ACULTE MIXTE DE MEDECINE
t de PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

t. J. LEPINE : Doyen Honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M.M. LEVRAT, Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie.
CIBERT	Clinique Urologique.
PONTHUS (détaché à BEYROUTH)	Physique biologique.
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène Mentale.
ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire.
CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B.
FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires.
CROIZAT	Clinique Médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A.
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie Orthopédique et de Chirurgie Infantile.
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale.
POLLOSSON	Clinique Gynécologique.
PIGEAUD	Clinique Obstétricale.
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique Médicale A.
SOHIER	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale.
DUCLOS	Clinique Stomatologique.
BERNHEIM	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du premier âge.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MM.	JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie.
	NETIEN	Botanique et Cryptogamie.
	BERTRAND	Clinique Chirurgicale C.
	BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique.
	DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie.
	ROCHE	Médecine Légale et Déontologie.
	COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique.
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'Audio-Phonologie.
	PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique.
	THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie.
	BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie.
	CREYSSEL Jean	Clinique Traumatologique des Membres.
	DARGENT	Cancérologie.
	GUICHARD	Anatomie Pathologique.
	GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale.
	LATARJET	Anatomie.
	PEYCELON	Pathologie Chirurgicale.
	GIRARD Marcel	Thérapeutique.
	VACHON	Pathologie Médicale.
	GALY	Physio-Pathologie des Voies respiratoires.
	KEHL	Histologie.
	PAPILLON	Radiologie.
	JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses.
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale.
	MONNET	Bactériologie.

Professeurs à titre personnel

MM.	BERGER	Physique Nucléaire appliquée à la Médecine.
	DORCHE	Technologie Pharmaceutique.

Professeurs sans chaire

MM.	BANSSILLON	Obstétrique.	CHATONNET	Physiologie.
	ROMAN	Parasitologie.	CIER André	Pharmacie et Pharmacologie.
	BERTOYE	Bactériologie .		
	CIER J.François	Physiologie	PERROT	Chimie Organique et Toxicologie.

Maîtres de Conférences-Agrégés

MM.	FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique.
	CREYSSEL Roger	Chimie Biologique et Médicale.
	DUROUX Emile	Anatomie.
	BRETTE René	Thérapeutique.
	DUMONT Louis	Histologie.
	THIVOLLET Jean	Hygiène.

MM.	GARIN Jean-Paul	Parasitologie.
	MORET Robert	Physique.
	ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie.

Agrégés en Exercice

MM.	LECUIRE Jean	Chargé d'enseignement	Neuro-Chirurgie
	MATHIEU Jacques		Obstétrique
	MARION Joseph		Orthopédie
	PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique Médicale.
	VIGNON Georges	" "	Pathologie Médicale.
	REVOL Louis	" "	Pathologie Médicale.
	JAUBERT de BEAUJEU	" "	Pathologie Chirurgicale.
	GUILLEMIN Georges	" "	Propédeutique Chirurgicale.
	BURTHIAULT René	" "	Obstétrique.
	FRANCOIS René	" "	Pédiatrie, Puériculture.
	GUINET Paul		Médecine Générale.
	SAUTOT Jean		Pathologie Chirurgicale.
	MARION Pierre		Chirurgie Générale.
	MICHAUD Pierre		Chirurgie Générale
	GIGNOUX Marcel		Oto-Rhino-Laryngologie.
	FREIDEL Charles		Stomatologie.
	PLAUCHU Marcel		Médecine Générale.
	TRAEGER Jules		Médecine Générale.
	DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie Médicale.
	COLIN Marcel	" "	Médecine Légale.
	GUYOTAT Jean	" "	Neurologie.
	DUMONT Martial	" "	Obstétrique.
	DURAND Louis	" "	Urologie.
	DE MOURGUES Georges	" "	Chirurgie Générale.
	DESPIERRES Charles	" "	Médecine Générale.
	FRANCILLON Jacques		Chirurgie Générale.
	TOLOT François		Médecine du Travail.
	SAUBIER Eugène		Chirurgie Générale.
	COLOMB Daniel		Dermatologie.
	SCHOTT Bernard		Neurologie, Psychiatrie.
	BONAMOUR Georges		Ophtalmologie.

Examinateurs de la Thèse

MM. Professeur DECHAUME

Professeur Agrégé J.GUYOTAT

Professeur Agrégé B.SCHOTT

Professeur Agrégé M.JOUVET

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON MARI

A OLIVIER ET ANNE, MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

CE TRAVAIL LEUR EST DEDIE.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.DECHAUME

Professeur de Clinique Neuropsychiatrique et
d'Hygiène Mentale.

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons été successivement, externe puis interne dans son Service.

Il nous a orienté vers la neuropsychiatrie infantile; sa constante sollicitude , les judicieux conseils qu'il nous a donnés ont été pour nous de précieux encouragements.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GUYOTAT

La chimiothérapie est un domaine qui lui est familier, et l'étendue de ses connaissances a été pour nous pleine d'enseignements.

Qu'il trouve ici l'expression de notre dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE B.SCHOTT

Nous regrettons de n'avoir pu profiter plus longtemps de la richesse et de la précision de son enseignement neurologique. Nous le remercions de la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M.JOUVET

Nous avons pu travailler un semestre à ses côtés ; il nous a appris beaucoup.

Nous avons profondément admiré sa rigueur d'esprit, mais aussi sa simplicité et sa bonté dans les contacts quotidiens avec les malades.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL DU VINATIER

MONSIEUR LE DOCTEUR P.BALVET

Il a patiemment guidé nos débuts en psychiatrie.
Il nous a donné l'exemple d'un perpétuel effort d'ascese.

Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre définitif attachement.

MONSIEUR LE DOCTEUR A.ACHAINTRE

Nous avons été son interne pendant quelques mois, au cours desquels il nous a prodigué son enseignement avec une attention bienveillante.

Qu'il soit assuré de notre dévouement.

MONSIEUR LE DOCTEUR REQUET

L'esprit qui anime son service reflète sa puissante personnalité et nous a fait regretter, davantage encore, son absence.

Nous lui exprimons nos voeux de prompt rétablissement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M.BEAUJARD

Il nous a confié ce travail et nous a permis de le réaliser dans son Service.

Il a su nous faire comprendre et aimer les enfants oligophrènes.

Nous nous efforcerons de pratiquer la neuropsychiatrie infantile suivant la ligne que son exemple nous a tracée.

Qu'il soit assuré de notre sincère et profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BEAUPERE

Nous espérons avoir dans l'avenir, la possibilité de profiter davantage de son enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR KOHLER

qui a eu l'obligeance de nous accueillir à ses consultations et de nous prodiguer ses conseils.

A NOS MAITRES DE L'EXTERNAT

A NOS CONFERENCIERS

les DOCTEURS A.DRAPIER et J.M.MULLER

A NOS CAMARADES D'ETUDES

AUX ASSISTANTES SOCIALES, INFIRMIERS et INFIRMIERES avec qui nous avons travaillé pendant nos années d'externat et d'internat.

INTRODUCTION

Le traitement de l'oligophrénie a connu maintes vicissitudes, et s'il a donné lieu à des espoirs sans mesure, il a été plus souvent encore une source de découragements. Il semble pourtant qu'actuellement on puisse l'envisager sous un angle un peu différent, ce qui tient, semble-t-il aussi bien à l'évolution des idées concernant l'oligophrénie qu'aux progrès de la thérapeutique.

L'oligophrénie est un problème quotidien pour tout neuropsychiatre d'enfants, il est même sans aucun doute, le problème numériquement le plus important comme en témoignent le nombre sans cesse croissant d'enfants arriérés amenés aux consultations, et la multiplication des demandes de placement satisfaites souvent dans des délais bien trop longs.

Pourtant en même temps que s'accroît le nombre de ces enfants intellectuellement déficients, leurs problèmes semblent avoir été bien mieux compris. On est loin maintenant de l'attitude de jadis -que l'on pourrait qualifier de "passive"- où les débiles n'étaient que tolérés par la Société : ceux dont le niveau était trop bas pour permettre une vie autonome, ceux que l'absence ou la carence familiale contraignaient à être à la charge de la société, n'avaient d'autre recours que "l'asile" où rien de spécial n'avait été prévu pour leur éducation.

Le mouvement qui depuis quelques années a révolutionné la psychiatrie en ouvrant les cellules, en abattant les murs, en rendant aux "fous" leur dignité de malades, leur dignité humaine, n'a fort heureusement pas épargné les oligophrènes: il ne s'agit plus seulement d'héberger les débiles, mais encore de les éduquer, de les faire progresser. Ces enfants, quelque soit leur niveau, peuvent toujours accomplir un certain nombre de progrès, tout comme un enfant d'intelligence normale progresse sans cesse - à cette différence près, qu'ici les progrès seront plus lents, et d'autant plus que le niveau sera plus bas- On a mis l'accent aussi sur les besoins affectifs immenses de ces enfants, leur épanouissement étant bien sûr la clef de voûte de tout l'édifice éducatif.

Cette attitude plus "dynamique" vis-à-vis des oligophrènes, l'immense effort accompli pour leur assurer des possibilités d'avenir plus vastes (nous pensons ici en particulier aux centres de perfectionnements, ateliers protégés, etc...) permettent d'espérer bien davantage de la thérapeutique, et autorisent à l'utiliser largement.

Car la thérapeutique elle aussi s'est modifiée : des médicaments plus actifs et plus maniables aussi sont à notre disposition. Nous avons envisagé dans ce travail l'utilisation de quelques-uns d'entre eux chez les oligophrènes: Les "psychoanaleptiques" c'est-à-dire les drogues qui visent à "élever l'activité intellectuelle et le tonus affectif".

Si parmi tous les médicaments psychotropes nous avons choisi ces psychoanaleptiques c'est, d'une part, à cause de leur utilisation relativement récente chez les oligophrènes, il n'y a, en France du moins, que peu de travaux s'y rapportant, et d'autre part et surtout, parce qu'ils nous ont paru s'inscrire dans cette optique "dynamique" dont nous parlions précédemment, par la possibilité de progrès qu'ils offrent aux enfants intellectuellement déficients.

o

o o

PLAN GENERAL

Le terme "psychoanaleptique",devenu maintenant classique,a été introduit par J.Delay pour désigner "les drogues qui visent à élever l'activité intellectuelle et le tonus affectif".

Ces médicaments encore appelés "psycho-stimulants" ou "psycho-énergisants" se divisent en réalité en 2 groupes différents:

- Les psychotoniques qui agissent essentiellement sur la phère intellectuelle.
- Les thymoanaleptiques ou thymoleptiques qui modifient l'humeur et l'affectivité.

Les essais cliniques rapportés dans ce travail ont trait à 3 psychoanaleptiques : le LIDEPRAN qui est un psychotonique, le MARSILID et le MARPLAN, thymo - leptiques l'un et l'autre.

Nous n'avons pas, et nous le déplorons, l'expérience clinique des autres médicaments du même groupe, mais nous avons cru bon de rappeler ici les différents travaux concernant leur emploi chez les oligophrènes, de manière à avoir, dans la mesure du possible, un tableau d'ensemble des possibilités thérapeutiques offertes par ces médicaments.

C'est pourquoi ce travail sera divisé en 3 parties :

- Dans la première nous parlerons des médicaments stimulants utilisés avant l'ère thérapeutique actuelle.

- La seconde partie aura trait aux psychotoniques proprement dits.
  Nous rapporterons de façon détaillée les essais cliniques concernant le Lidépran.
  Deux corps très voisins, la Ritaline et le Mératran,feront l'objet d'un bref résumé bibliographique .

- La troisième partie sera consacrée aux thymoleptiques.
  Elle sera centrée sur les observations relatives au Marsilid et au Marplan.
  Le Niamid ayant fait l'objet de nombreux travaux, nous lui consacrerons un chapître de cette dernière partie.

Les conditions générales des essais cliniques seront précisées lorsque nous exposerons les observations relatives au Lidépran.

o

• o

C H A P I T R E I

LES STIMULANTS DE L'INTELLIGENCE PRECURSEURS DES PSYCHOANALEPTIQUES MODERNES

De tous temps on a eu l'idée de stimuler l'intelligence humaine et plus particulièrement celle des oligophrènes, d'où l'utilisation d'un certain nombre de produits que LEWIN en 1928 réunissait sous le terme "d'excitentia".

Parmi ces substances, certaines n'ont donné lieu à aucun essai systématique chez l'oligophrène, et nous ne ferons que citer ici le phosphore, la strychnine, la caféine.

D'autres étaient devenues des traitements classiques de l'oligophrénie. Ce sont essentiellement :

- les hormones : la thyroxine surtout
- l'acide glutamique
- les vitamines
- les amines sympatho-mimétiques

Nous essaierons ici de faire une revue générale des travaux les concernant afin de mieux situer les médicaments faisant l'objet du présent travail.

I - LES HORMONES

A) La thyroxine

La thyroxine et la thyroglobuline ont été utilisées largement chez les débiles myxoedémateux mais aussi chez les euthyroïdiens.

1) Chez les hypothyroïdiens :

Les travaux effectués concernant le rôle de la thyroxine chez les hypothyroïdiens ont montré que dans la plupart des cas elle agit favorablement sur l'efficience intellectuelle. D'après les différents auteurs, le niveau mental s'accroît pendant la première année d'opothérapie et se maintient ensuite si la dose d'hormone est maintenue ou même augmentée au prorata de la croissance. Les résultats sont spécialement bons chez les mongoliens. Les traitements discontinus

sont préconisés dans le but d'éliminer les manifestations d'intolérance (tr. du comportement, tachycardie, chute de poids, insomnie). BENDA signale qu'il obtient des résultats excellents en ajoutant à la thyroxine des extraits hypophysaires totaux. Cette action de la thyroxine sur l'efficience intellectuelle des hypothyroïdiens n'est malgré tout pas constante, elle est nulle dans certains cas de myxoedème congénital, ce qui a d'ailleurs donné lieu à un certain nombre d'explications pathogéniques (que nous n'avons pas à développer ici).

2) L'action de la thyroxine chez les enfants euthyroïdiens.

Si l'accord est à peu près général sur les effets de la thyroxine chez les hypothyroïdiens, il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit d'oligophrènes à fonction thyroïdienne normale. En effet

Si, TIMIRAS a montré expérimentalement chez le rat l'action sur l'excitabilité corticale,

Si, ROSS a pu observer une accélération des rythmes à l'électro-encéphalogramme et COHEN un accroîssement des oxydations cérébrales,

la plupart des auteurs rapportent des résultats cliniques peu satisfaisants : qu'il s'agisse d'HEMPHILL, de KUGELMASS, MOOR GHISLAIN etc... Tous ces auteurs, outre l'inefficacité de la thyroxine sur l'efficience intellectuelle, en soulignent les dangers et plus particulièrement chez l'enfant. Ils rapportent des effets secondaires importants et concluent que la thyroxine ne peut être considérée que "comme une thérapeutique étiologique, substitutive chez les hypothyroïdiens; la thyroxine n'a pour ces auteurs aucune action stimulante directe sur l'intelligence, elle n'agit que de façon indirecte". L'augmentation de l'efficience intellectuelle par la thyroxine ne peut s'observer que chez les hypothyroïdiens, elle n'est alors que le reflet de l'amélioration du myxoedème par la thérapeutique substitutive.

Pour d'autres, les conclusions sont opposées point par point : action stimulante directe, peu d'effets gênants, résultats favorables chez les oligophrènes apathiques.

Devant des opinions aussi contradictoires, il est bien difficile de conclure. Il semble, malgré tout, qu'en France le traitement de l'oligophrénie par la thyroxine ait perdu beaucoup de ses adeptes.

B) Les autres hormones.

Le rôle psychostimulant des autres hormones et en particulier des hormones cortico-surrénales ne s'est pas trouvé vérifié.

DELAY et ses collaborateurs ont récemment objectivé l'absence d'action psychotonique vraie des hormones cortico-surrénales. Les tests psychométriques ont montré qu'il y avait même une baisse de l'efficience intellectuelle bien que le sujet ressente une exaltation psychique, une euphorie, une impression de facilitation des processus intellectuels.

Les androgènes : méthyl-androstenediol, déhydro-iso-androstérone, déhydro-epi-androstérone, ne paraissent être guère plus que des anabolisants généraux.

De toutes manières, de telles substances n'exercent qu'une action psychotonique mineure, secondaire, indirecte, toujours inconstante. Leur utilisation n'est pas toujours dépourvue de dangers.

II - L'ACIDE GLUTAMIQUE

Utilisé dans l'arriération mentale depuis 1947, par les Américains, en France depuis 1949, il représente dans la thérapeutique des oligophrènes l'un des chapître les plus volumineux, peut-être aussi le plus controversé.

NACHMANSON et coll. avaient montré dès 1936 son rôle dans la synthèse de l'acétyl choline au niveau des métabolismes cérébraux.

PRICE, WAELSCH et PUTNAM en 1943 l'utilisent dans l'épilepsie comme correcteur des troubles mentaux associés.

HAMILTON et MAHER en mélangeant de l'acide glutamique à l'alimentation de jeunes rats constatent l'accroissement considérable de leurs possibilités d'appren-

tissage.

ZIMMERMAN et ROSS, ainsi que ALBERT et WARDEN en précisent les indications.

En 1947, ZIMMERMAN publie ses premières observations sur 69 oligophrènes. Ces résultats sont encourageants : augmentation de 10,8 points de Q.I. en moyenne, en 6 mois de traitement ininterrompu.

Cet auteur conclut : "l'acide glutamique accélère les fonctions mentales des êtres humains, les accélérations sont générales, non limitées à un certain secteur de la personnalité, les progrès se manifestent surtout pendant les 6 premiers mois".

Il signale aussi un effet plafond, le "ceiling effect" aux environs de 12 mois après le début du traitement. Plus tard cet effet a été porté, par les mêmes auteurs, à 18 puis 24 mois. Au delà de ce délai, les effets ne tendent plus à s'accentuer.

Les américains se sont de plus prononcés pour des doses élevées : 12 à 24 g/j. , parfois 35 à 45 g. Ils contrindiquent l'acide glutamique chez les enfants présentant des lésions cérébrales, séquelles d'encéphalopathies infantiles.

En France, DELAY et PICHOT en 1949, PUECH et PERSE décrivent des résultats favorables, de même que PENTA, PRIGHI, ROGGHERO (1950), MOREGAS (1952), DESCLAUX, BENOIT, AUSSAGEL.

LAFON, FAVRE & BASCOU en 1952 rapportent 20 observations relatant un traitement de 3 à 14 mois avec une dose de 4,80 g. en moyenne par jour.

> "Les résultats les meilleurs ont été obtenus dans les oligophrénies graves et plus particulièrement dans les retard intellectuels s'accompagnant d'un syndrome neurologique".

Les résultats seraient moins nets chez les mongoliens et dans les débilités moyennes. La prudence est recommandée dans l'emploi de l'acide glutamique chez

les oligophrènes à E.E.G.perturbé.

En 1958, SCHACHTER,après 10 ans d'expérience de l'acide glutanique, apporte des résultats favorables dans l'ensemble sous réserve d'un traitement strictement continu et très longtemps poursuivi d'autant plus qu'il n'a pas observé d'effet plafond.

Pour tous ces auteurs, l'acido glutanique serait un psychostimulant véritable agissant directement au niveau du cerveau comme catalyseur de réactions enzymatiques nécessaires à la production de l'influx nerveux. Le nécanisme d'action de l'acide glutanique serait aussi indirect, par l'intermédiaire de l'intestin au niveau duquel il favoriserait l'absorption de substances indispensables aux métabolismes cérébraux. WEIL-MALHERBE attribue son action à un nécanisme adrénergique, rapprochant ainsi l'acide glutanique des amphétamines, ce qu'avait déjà souligné ZIMMERMAN.

Pourtant, malgré ces résultats favorables et satisfaisants, tant sur le plan expérimental que clinique et même doctrinal puisque l'acide glutanique semblait être, par son action directe sur le cerveau, un "psychotonique" vrai. L'unanimité est loin d'être faite à son sujet.

Si les résultats publiés en France par l'Ecole de Montpellier et par DELAY étaient déjà plus nuancés, moins enthousiastes que ceux des "pionniers" américains, des résultats franchement négatifs ont été rapportés :

Dès 1955 KERR et SZUDECK faisaient part de leur scepticisme, qu'ils partagent avec MILLIKEN, M.C.COLLOGH, HEIN attribue les gains en points de Q.I. à un apprentissage des tests dûs à leur répétition par un même examinateur.

KUGELMASS (Mars 1959) affirme que :

" les meilleurs résultats sont obtenus chez les débiles légers et moyens, sans troubles du comportement"

" dans certains cas l'activité est très augmentée et le comportement devient incontrôlable. De plus les nécanismes de régulation de l'équilibre acide-base

semblent perturbés par de grosses doses d'acide glutamique".

MOOR conclut :

"l'acide glutamique agit d'autant mieux que le Q.I. est plus proche de la normale, il agit plus / comme eutrophique et semble indiqué : dans certains cas d'arriération en particulier, dans l'hérédo-alcoolisme, dans les ralentissements passagers de l'intelligence, puberté par exemple."

En Allemagne, PALST &WORST sur 32 enfants retardés de 3 à 14 ans, traités 6 à 15 mois avec 25 cgr.d'acide glutamique par jour notent :

..."aucune augmentation significative de l'intelligence ne fut notée. Une certaine augmentation de l'activité fut observée mais ce fut uniquement à l'avantage de ceux qui se montraient normalement inactifs. Pour les enfants habituellement actifs et nerveux,cette augmentation de l'activité fut malencontreuse" ...

En somme, les opinions relatives à l'acide glutamique sont extrêmement discordantes tant dans les indications : arriération profonde pour les uns, débilité légère pour d'autres, arriération sans atteinte cérébrale pour les premiers, séquelles d'encéphalopathie pour les derniers, que dans les contre-indications puisque l'accord n'est pas fait sur la place à accorder aux modifications de l'E.E.G. aux troubles du comportement dans l'établissement du traitement. Quant aux doses, elles varient, nous l'avons vu, de 1,20 gr. à 45 gr. par jour.

Il est difficile de conclure en présence d'opinions aussi diverses. On est loin, semble-t-il, de l'unanime enthousiasme suscité par les premiers essais cliniques.

Mentionnons pourtant les travaux récents concernant la GLUTAMINE. Il s'agit d'une amide, présente dans le sang à des taux supérieurs à ceux de l'acide glutamique, et pouvant se transformer en ce dernier sous l'action d'une glutaminase. L'acide glutamique et son amide constituent un système métabolique capable de fournir de l'énergie et jouant un rôle important dans le métabolisme des corps azotés. Surtout, fait intéressant, cette glutamine franchirait avec facilité la

barrière thécale, la concentration liquidienne de glutamine étant modifiée par une injection intra-veineuse de glutamine, alors que le taux liquidien d'acide glutamique ne l'est pas par une injection intra-veineuse de ce même produit.

FARINA, COLLINET et Madame M.J.COLLINET-MARCHAL ont publié en Juillet 1961, une série d'observations portant sur 9 enfants de 6 à 17 ans, dont le quotient intellectuel était situé autour de 70. Ces enfants ont reçu pendant 6 à 8 semaines 120 mgr.par jour de glutamine. Les auteurs ont noté dans tous les cas une élévation de l'intelligence verbale, et"dans tous les cas indistinctement le comportement sous ses aspects divers subit une influence bénéfique qui contribue naturellement à l'épanouissement des facultés et de la personnalité, et par conséquent à une adaptation plus adéquate et à un rendement scolaire accru".

Cette communication concernant la glutamine est unique, et il serait prématuré, semble-t-il, de conclure.

III - LES VITAMINES

La vitaminothérapie a été utilisée récemment chez les enfants oligophrènes et surtout les vitamines du groupe B.

1) La Vitamine B_1 ou thiamine

Après les travaux expérimentaux de HIMWICH, et les études électro-encéphalographiques de SPICS, à la suite des observations cliniques de RUDOLF, la Bévitine a été utilisée chez les oligophrènes. KUGELMASS, dans son rapport de 1960, limite pourtant son action aux enfants oligophrènes ayant été sous-alimentés, ou même simplement "mal nourris".

2) La Vitamine B_6 ou Pyridoxine

A été largement utilisée chez les enfants oligophrènes. HIRTZ,avec des doses de 250 mgr/jour, per os, rapporte de bons résultats chez les mongoliens et les encéphalopathes. Les retards , d'origine endocrinienne pure, seraient moins influencés.

On a beaucoup vanté l'association acide glutamique-pyridoxine qui paraît satisfaisante en tenant compte d'un certain nombre de travaux modernes relatifs au métabolisme de l'acide glutamique :

La décarboxylation de l'acide glutamique par une glutamic décarboxylase (GAD) entraîne la formation du γ aminobutyrate ou GABA dont Florey fait l'un des points essentiels de la biochimie nerveuse ; or cette réaction de décarboxylation est sous la dépendance d'un enzyme dont le co-enzyme le pyridoxal-phosphate, provient directement de la pyridoxine.

Ces travaux récents, faisant de l'acide glutamique et de la vitamine B_6 le pivot de la biochimie nerveuse, nous ont semblé intéressant et c'est pourquoi nous en parlons ici, bien que nous n'ayons trouvé aucune publication se rapportant à l'emploi simultané de ces 2 médicaments chez les oligophrènes.

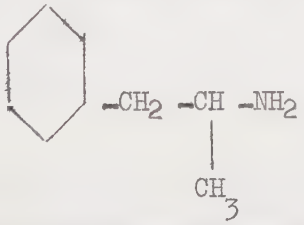
I V - LES AMINES SYMPATHO-MIMETIQUES

Les amines sympatho-mimétiques représentent en fait le premier groupe de psychotoniques qui ait été synthétisé.

C'est en 1938 que HANSCHILD a isolé la METHYL-AMPHETAMINE. Plusieurs dizaines de substances voisines ont été découvertes depuis, On les réunit souvent sous le terme "d'amphétamines" qui en réalité n'est que le nom de l'une d'entre elles.

Chimiquement ces corps sont tous très voisins de l'éphédrine (dont l'isomère lévogyre est doué de propriétés psychotoniques nettes). Ils ont tous en commun le noyau PHENYL ISO PROPYL AMINE.

- L'amphétamine dont la formule est la suivante :



correspond au dérivé racémique. On l'appelle encore Benzédrine.

- Son dérivé dextrogyre est la dexamphétamine ou MAXITON.

- La méthyl-amphétamine dextrogyre est 2 fois plus active que le Maxiton (PERVITINE, VONEDRINE, METEDRINE).

L'expérimentation animale de ces médicaments avait montré qu'ils agissent comme stimulants du système nerveux sans être convulsivants.

L'utilisation en clinique humaine a montré que l'administration d'amphétamine per os, à la dose de 10 à 30 mg. entraîne : "vivacité, insomnie, euphorie, confiance, plus grande facilité motrice et d'élocution. Il y a diminution de l'impression subjective de fatigue et augmentation de la durée et de la qualité de l'effort".

Toutefois ce dernier point est contreversé et certains auteurs pensent que si l'amphétamine et surtout la dexamphétamine (MAXITON) accroîssent les possibilité de travail, il s'agit plus d'un accroîssement quantitatif que qualitatif. Ces produits permettent à l'individu de travailler plus vite et plus longtemps mais le nombre des erreurs n'est pas forcément diminué.

De plus on n'observe pas que des effets favorables, et une médication prolongée, à fortes doses peut entraîner maux de tête, confusion, appréhension, voire même délire. Cet ensemble de troubles ou "effets secondaires" s'observe souvent avec prédilection à la cessation brusque de la thérapeutique, ou à la faveur d'un choc émotif, et l'on connaît l'effondrement de certains candidats amphétaminés au moment des examens. Pourtant, malgré ces inconvénients, les amphétamines ont joué d'une grande popularité ces années dernières.

Il faut noter enfin que si elles n'entraînent pas d'assuétude, et n'engendrent pas de toxicomanie au sens défini par l'O.M.S., il y a pourtant une certaine accoutumance.

Chez les oligophrènes.

Les amines sympatho-mimétiques ont été utilisées chez les enfants oligophrènes à qui elles donnent un sentiment de bien-être, d'euphorie. Le comportement des enfants agités est amélioré, la peur, la dépression, la tension sexuelle sont diminuées.

SERGEN & SLATER concluaient :

"une utilisation de la benzédrine, pleine de promesses pour l'avenir est constituée par les troubles du comportement de l'enfant arriéré associés à des anomalies de l'E.E.G. La dysrythmie peut ne pas être modifiée alors que le comportement l'est : les accès de destructivité et d'agressivité peuvent répondre au médicament d'une manière apparemment spécifique. L'activité de l'enfant hyperkinétique devient moins désorganisée et plus constructive et le champ de l'attention s'élargit. L'enfant paraît atteindre à un sens plus net de sécurité personnelle. La conduite et le comportement deviennent plus calmes malgré l'effet excitant du médicament"...

Pour DELAY et ses coll., au terme d'une large expérimentation clinique, "l'amphétamine manifeste ses effets surtout sur l'agressivité et son action est d'autant plus efficace que le Q.I. est plus élevé et le comportement du sujet plus favorable".

KULGELMASS obtient de bons résultats par l'administration de 20 mgr. par jour d'amphétamine ou de 10 mgr. de dexamphétamine : "l'attention est améliorée, les réponses sont plus faciles, plus rapides, l'enfant est plus coopérant... "

BENDER, GINN, LAUFER apportent les mêmes conclusions.

Il faut citer enfin l'utilisation classique des amines sympatho-mimétiques chez les enfants énurétiques (oligophrènes ou non).

Malgré ces résultats favorables, les amines sympatho-mimétiques se sont avérées décevantes dans le traitement de l'oligophrénie soit qu'on les ait jugées peu efficaces (BRADLEY, CUTLER), soit qu'on redoute les effets secondaires gênants ou même les accidents psychotiques (hallucinations visuelles).

Au terme de cette brève revue générale, on peut conclure que jusqu'à ces dernières années il n'existait pas de médicament psycho-stimulant qui soit pleinement satisfaisant, c'est-à-dire

- doué de propriétés stimulantes nettes sur l'efficience intellectuelle
- doué d'action sur la sphère thymique , modification de l'humeur, facilitation des contacts
- capable de respecter les grandes fonctions végétatives
- dénué d'effets secondaires

C'est dans ce sens que se sont orientées les recherches qui ont abouti à l'isolement des différents psycho-analeptiques, que nous allons envisager maintenant.

C H A P I T R E I I

LES PSYCHOTONIQUES

GENERALITES ET CLASSIFICATION

Les psychotoniques, médicaments qui visent à augmenter l'activité intellectuelle, descendent en droite ligne des "amphétamines".

C'est en effet, en cherchant à trouver des corps doués des mêmes propriétés stimulantes que les amines sympatho-mimétiques, mais dépourvus d'effets secondaires qu'on a pu synthétiser les psychotoniques.

Au point de vue chimique, ils sont très proches de l'amphétamine, puisqu'ils possèdent le noyau phényl-iso-propyl-amine. Mais la chaîne latérale aliphatique n'existe plus et est remplacée par un noyau hétérocyclique, morpholinique ou pipéridinique.

Les dérivés pipéridiniques nous intéressent peu car ils ont été utilisés essentiellement comme modérateurs dà l'appétit. Il s'agit du A 66 de THOMAS & WICK dont la formule rappelle celle de l'éphédrine et qui est commercialisé en France sous le nom de Préludine, et de deux oxazines le R 381 et R 382 dont l'association connue sous le nom de Cafilon, détermine des effets se situant entre la caféine et l'amphétamine.

Ces deux médicaments n'ayant pas été utilisés comme stimulants de l'intelligence nous ne les citons que pour mémoire.

Les dérivés pipéridiniques nous intéressent bien davantage puisqu'ils comprennent outre le C 14.469, non commercialisé, mais surtout

le Phénidylate ou RITALINE

le PHACETOPERANE ou LIDEPRAN qui sont deux corps de formule voisine

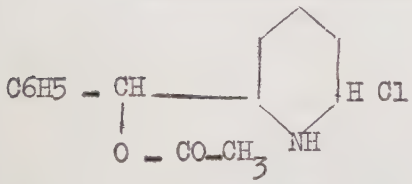
et le PIPRADOL ou MERATRAN.

C'est donc ce groupe très homogène chimiquement et cliniquement que nous étudierons.

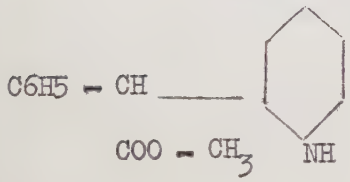
Nous ne ferons que citer l'A.N.P. 235 (ester-dimethyl-amino-éthylique de l'acide para-chloro-phenoxy-acétique) utilisé sous le nom de Lucidril. Coirault en fait un psycho-cortico-tonique, c'est-à-dire un psychotonique agissant directement sur le cortex, contrairement aux psychotoniques précédents qui agissent principalement sur la réticulée . Ce même auteur souligne la spécificité de son action "sur les états déficitaires de la conscience - obnubilation, coma - Cette action qui se reflète à travers les tests psychométriques semble inciter à expérimenter le Lucidril "dans les débilités mentales du sujet jeune ..."

Toutefois il n'y a pas à notre connaissance de travaux précis concernant l'emploi de ce médicament chez les oligophrènes.

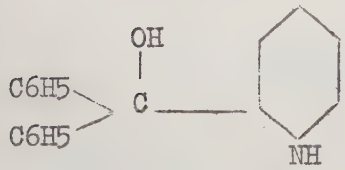
FORMULES CHIMIQUES DES 3 PSYCHOTONIQUES ETUDIES DANS CE CHAPITRE



PHACETOPERANE ou LIDEPRAN

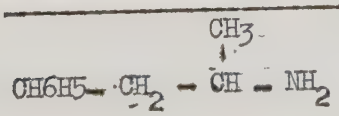


METHYL PHENYDATE ou RITALINE



PIPRADOL ou MERATRAN

FORMULE DE L'AMPHETAMINE



LE L I D E P R A N

Le Phacétopérane ou 8.228 R.P., psycho-stimulant utilisé dans les hôpitaux depuis 1958, a été commercialisé depuis un an environ sous le nom de LIDEPRAN.* Les essais cliniques que nous rapportons ont trait à une expérience de deux ans et demi dans un service d'oligophrènes.

I CONSTITUTION PHYSICO-CHIMIQUE

Le Lidépran est le chlorhydrate de phényl 1 (pipridyl 2') acétoxy, 1 méthane forme théolévogyre.

Sa formule chimique développée a été donnée page 19. Il se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, cristalline , inodore, fondant vers 230 à 240°. Il est soluble à 20° dans l'eau, le méthanol, insoluble dans l'acétone, l'éther, la benzine, l'acétate d'éthyle .

Le Lidépran correspond au dérivé lévogyre du 7 890 R.P., utilisé le premier dans le cadre des services hospitaliers, et dont nous rapportons quelques observations bien que de ces deux corps très proches, seul le 8.228 R.P. ait été retenu pour l'usage thérapeutique.

II ETUDE PHARMACO-DYNAMIQUE

1) Toxicité

Toxicité aiguë : la dose léthale 50 est chez la souris de 77 mgr/kg de poids en injection I.V. et de 390 mgr/kg per os.

Cette intoxication se signale par une hyperactivité coordonnée sans phase de dépression consécutive aux doses submortelles.

Aux doses nettement toxiques apparaissent tremblement, convulsions, mort par arrêt respiratoire.

LIDEPRAN : Produit SPECIA. Nous remercions les laboratoires SPECIA pour l'aide qu'il

Cette toxicité, comme celle de tous les stimulants cérébraux, dépend de facteurs multiples:

- Age, poids des animaux
- Densité de population
- Tranquillité ambiante
- Isolement des animaux : la toxicité étant supérieure chez les animaux en groupe, toutefois il est à noter que cette "irritabilité par réciprocité" est assez faible contrairement à ce qu'on observe dans l'utilisation d'amphétamines.

Les neuroleptiques, les sédatifs, les adrénolytiques, diminuent cette toxicité.

Toxicité chronique : administré à fortes doses quotidiennes (10 à 25 mgr/Kg chez le rat) pendant 4 semaines consécutives, la toxicité serait pratiquement nulle en particulier le poids demeure stationnaire.

2) Activité expérimentale

a) Action stimulante

L'expérimentation au Laboratoire met en évidence l'action stimulante du Lidépran sur la sphère motrice et les aires psychiques comme l'ont rapporté au Congrès de Tours en 1959 Madame COURVOISIER et coll.

- L'action stimulante sur la sphère motrice a pu être enregistrée chez le rat moyen au moyen d'un actographe de contact ; il s'agit d'un dispositif dont le plancher porte des plots fixes, rigoureusement isolés, mis en court-circuit par le déplacement des pattes de l'animal. Le nombre de court-circuits enregistrés dans un temps donné, traduit les seuls déplacements de l'animal (les mouvements parasites, de toilette, grattage, ne sont pas enregistrés).

Les enregistrements ainsi effectués chez le chien ont montré une puissante stimulation de la locomotion, sans phase de dépression consécutive, lorsque l'animal est soumis à l'action du Lidépran, alors que les amphétamines entraînent une agitation désordonnée bien vite suivie de torpeur.

On peut étudier pour un produit donné la dose qui porte le comptage à 1 000 points en 2 heures connaissant cette dose et la toxicité du produit . On calcule ce qu'on appelle l'index thérapeutique : Il est de 72 pour le Lidépran

alors qu'il n'était que de 21 pour l'amphétamine et 28 pour la dexamphétamine.

- L'action stimulante psychique. L'accroîssement des processus de mémorisation, l'augmentation des facultés d'assimilation mentale, sous l'influence du Lidépran, ont été recherchés chez le rat entraîné à effectuer un travail par conditionnement des réflexes. Cette étude a ensuite été complétée par des modifications du lieu de travail expérimental (modification de la cage) et en se livrant à des études comparatives sur des groupes témoins, ou des lots soumis à d'autres psychostimulants.

Il est curieux de constater combien des témoins sont désorientés dans une enceinte de travail nouvelle, combien les amphétamines ont peu d'action sur cette désorientation et la parfaite assimilation des conditions nouvelles chez les rats traités par les psycho-actifs non sympathicotoniques. Cet accroissement des possibilités d'adaptation à un environnement nouveau a spécialement attiré notre attention par l'incidence que pourrait avoir ce gain en clinique humaine, chez les oligophrènes qui, on le sait, s'adaptent très difficilement aux conditions nouvelles.

b) Effets du 8 228 R.P. associé aux agents dépresseurs

La durée de la narcose barbiturique légère est très abrégée par le 8228 RP.

Associé aux neuroleptiques il en diminue la toxicité sans en attirer le pouvoir sédatif et tranquillisant. Il ne s'oppose pas à l'action anti-convulsivante des diones et des barbituriques.

c) Lidépran et système nerveux neuro-végétatif.

Le Lidépran est dépourvu d'effets hypertenseurs propres chez le chien chloralosé. Ses effets sympathicomimétiques restent faibles et inférieurs à ceux du méthyl phénidate et du pipradol. Expérimentalement chez le chien, le 8 228 R.P. n'exerce d'action ni sur le rythme cardiaque ni sur l'électrocardiogramme. Il exerce une action analeptique sur la respiration.

En somme le Lidépran apparaît expérimentalement comme un stimulant central, peu toxique, agissant sur les aires motrices et psychiques, et sans effets secondaires neuro-végétatifs. L'expérimentation animale le montre beaucoup plus actif et maniable que les amphétamines.

III UTILISATION EN CLINIQUE HUMAINE

Les recherches entreprises en clinique humaine ont confirmé l'action stimulante du Lidépran.

SIVADON, SALINGER et Melle.QUIDU dans un rapport au Congrès des Psychiatres et Neurologistes de langue française - Juin 1960 - ont signalé les effets suivants :

- modification dans la sphère thymique :
  euphorie, goût de vivre, amélioration de l'élan vital,
  diminution des inhibitions.

- disparition de certains symptômes fonctionnels (céphalées, vertiges)

- modifications nettes dans le domaine de l'activité : amélioration remarquable des capacités de travail, du sens de l'organisation, reprise du tonus, de l'agressivité, de l'énergie, voilà les expressions employées par nos malades ; enfin et surtout,

- modifications intellectuelles :
  pensée plus rationnelle,
  élocution verbale améliorée,
  idéation facilitée.

Burgat dans sa thèse a étudié chez 30 schizophrènes passifs l'action du Phacétopérane, sous l'angle de la psychopathologie du temps vécu, au moyen d'examens psychométriques d'estimation du temps. Il conclue que sous l'influence du Phacétopérane il y a "prédominance des facteurs intellectuels, dans l'estimation du temps d'une part ; et d'autre part, une stimulation de l'attention, ce qui confère un plus grand poids aux modalités directes d'estimation du temps."

Les indications de ce produit ont été précisées et actuellement il est utilisé avec succès en psychiatrie :

- dans les états dépressifs névrotiques ou réactionnels
- chez les psychasténiques
- au cours des psychothérapies dans le but d'améliorer le contact et de "libérer le matériel psychique utilisable par le thérapeute"
- dans les syndromes d'imprégnation neuroleptiques
- chez les schizophrènes passifs et apragmatiques
- chez les oligophrènes enfin.

La tolérance du Lidépran a été étudiée cliniquement et on retrouve ce qu'avait montré l'expérimentation chez l'animal :

- Absence d'effets secondaires, pas de sensation de besoin, ni de réaction dépressive à l'arrêt du médicament.

- L'intolérance globale est de l'ordre de 5 % (SIVADON, CHANOIT et AZOULAY) et les effets suivants sont signalés : insomnies, nervosité, excitation, anxiété, vertiges et bourdonnements d'oreille, mouvements anormaux, secousses musculaires, crises maxillo-bucco-linguales, spasmes toniques de la région périorale avec protrusion de la langue.

  On a signalé enfin un accroîssement des crises comitiales chez les épileptiques.

  L'anorexie a été notée assez souvent entraînant une perte de poids.

Tous ces effets néfastes semblent pouvoir être sinon supprimés, du moins considérablement atténués par un ajustement stricte de la posologie (médicament donné à doses croîssantes, en tâtant la susceptibilité du malade et en recherchant la dose minima efficace) et par l'association de neuroleptiques en particulier lévomépromazine.

Accoutumance - Toxicomanie

Dans aucun cas on n'a noté l'apparition d'accoutumance ou de toxicomanies.

En résumé, les essais en clinique humaine confirment les données de l'expérimentation animale.

... "Nous avons dans ce produit, dénué de toxicité, sans phénomènes d'accoutumance, sans phénomènes secondaires, un levier qui permet en augmentant l'efficience intellectuelle, d'augmenter les possibilités de réception des informations et des messages venant du milieu ... "

De telles conclusions semblent spécialement encourageantes dans les indications du Lidépran chez l'enfant oligophrène.

I V ESSAIS CLINIQUES DU LIDEPRAN CHEZ LES ENFANTS OLIGOPHRENES

A - METHODE UTILISEE

1) Conditions générales des essais cliniques :

Les essais se sont poursuivis dans deux pavillons différents :

Dans l'un, sont hospitalisés des arriérés profonds du niveau de l'imbécillité ou de l'idiotie. Ce groupe est assez hétérogène et il comprend à côté d'arriérations simples des troubles variés du comportement. L'absence d'activité régulière de type scolaire n'a pas permis d'apprécier des modifications fines du comportement ; l'étude des résultats a donc reposé sur des modifications grossières du comportement et sur des épreuves de niveau de développement avec les résultats que cela entraîne.

Dans l'autre, il s'agit d'un institut médico-pédagogique pour débiles susceptibles d'acquisitions scolaires et de techniques du jardin d'enfants. Il a été facile d'obtenir dans ces conditions des références précises sur le comportement quotidiennement observé.

Les essais ont porté sur 75 enfants. Nous avons groupé à côté d'essais relatifs au Lidépran concernant 47 enfants ceux ayant trait au 7 890 R.P. (21 enfants) qui est, répétons-le, l'isomère optique du 8 228 R.P. et ceux relatifs au 11 138 R.P. (7 enfants).

Le 11 138 R.P. est une association à part égales de 8 228 R.P. et de 7 204 R.P.(neuroleptique voisin du Nozinan) cette association visant à corriger les effets excitants du Lidépran.

2) Conduite des cures.

Le 7 890 R.P. a été donné à des doses variant entre 20 et 40 mgr./jour.

Le 8 228 R.P. aux doses variant entre 5 et 20 mgr., la dose la plus couramment employée étant 10 mgr/jour.

La posologie a été la même pour le 11 138 R.P. (en se souvenant que le principe actif, le Lidépran, ne représente dans le 11 138 R.P. que la moitié de la dose administrée).

Dans un premier temps le produit a été donné à doses progressives (5 mgr.pendant 5 jours puis augmentation tous les 5 jours de 5 mgr.jusqu'à la dose de 20 mgr. ensuite maintenue en plateau). Dans un second temps la dose d'entretien était donnée d'emblée et elle était déterminée en fonction du poids de l'enfant et de son comportement antérieur .

La dose quotidienne était donnée soit en totalité le matin, soit en 2 fois le matin et à midi, pour éviter les troubles du sommeil par une prescription trop tardive. Nous avons parfois utilisé les lentérules.

Les cures ont été en général continues. Nous avons fait quelques essais de cures discontinues pour éviter les troubles dûs à une accumulation possible du produit. Cette notion d'accumulation ne semble pas devoir être retenue.

La durée des cures a été au minimum de 2 mois, sauf dans les cas d'interruption précoce en raison d'incidents. Elle a été prolongée jusqu'à 8 mois dans certains cas.

Nous avons parfois associé d'autres médicaments (neuroleptiques et tranquillisants surtout). Ce traitement était soit pré-existant à l'essai et a été continué, soit a été nécessité par une complication apparue au cours du traitement (anxiété, agitation par exemple).

3) Mode d'appréciation des résultats.

- Epreuves employées : Le niveau de développement des enfants arriérés profonds a été apprécié par l'échelle de GESELL revue par BRUNET LEZINE. - Celui des enfants débiles moyens ou légers a été apprécié soit par le test de TERMAN, soit par l'échelle de WESCHLER-BELLEVUE pour enfants : WISC. Soit enfin par les épreuves de BINET-SIMON, rectification ZAZZO.

Les tests avant et après traitement ont été pour un même enfant pratiqués par le même examinateur et ceci dans les mêmes conditions d'horaire, de lieu, etc..., afin d'éliminer autant que possible les variations individuelles tenant à la quotation ou au contact enfant-examinateur.

- Appréciation clinique : les modifications dans le comportement des enfants ont été étudiées lors de réunions de synthèse qui groupent les instituteurs, les jardinières d'enfants, les éducateurs, l'assistante sociale, l'interne et le médecin du service. Ces réunions, en général bi-mensuelles, permettent de confronter des avis différents. En effet, certaines modifications chez un enfant seront observées par un membre de l'équipe, et non par les autres : ainsi une meilleure possibilité d'attention sera plus facilement décelée par l'instituteur ou la jardinière d'enfants, les troubles du comportement se révèleront plus facilement en-dehors des heures de classe au moment où les enfants sont soumis à une discipline moins stricte et se "libèrent" ils seront, apportés par l'éducatrice. De même l'assistante sociale pourra donner des renseignements précieux en permettant de rattacher certaines modifications de comportement à des évènements familiaux.

- Les conditions d'environnement ont toujours été étudiées de façon très critique lors de l'appréciation des résultats : une modification dans le personnel éducateur, un conflit familial, un ralentissement du rythme des visites ou des sorties, une affection somatique, sont autant d'éléments qui peuvent entraîner des troubles du comportement qu'il ne faudrait pas à tort imputer au traitement. De même une amélioration du rendement scolaire peut être dûe à l'action bénéfique du produit comme à la meilleure adaptation d'un enfant à une vie nouvelle pour lui (ce que l'on peut observer notamment dans les mois suivant la rentrée). Il peut aussi traduire un transfert en cours sur son instituteur . L'un des pavillons dans lesquels ont été pratiqués ces essais cliniques, celui qui reçoit les enfants au-dessus d'un Q.I. de 0.30 est structuré suivant le mode d'une maison d'enfants : les enfants sont répartis en petits groupes, chacun d'eux est confié à une éducatrice qui est présente sans interruption (lever, toilette, repas, promenade, coucher) en dehors des heures de classe ou de jardin d'enfants. Ceci reproduit une structure assez proche de la famille et permet de localiser assez facilement les modifications du milieu susceptibles de retentissements affectifs .

4) Etude critique de la méthode utilisée.

Cette méthode est avant tout une méthode clinique. Les recherches se sont déroulées en fonction des modifications du comportement de l'enfant : suivant les résultats obtenus et discutés en réunion de synthèse, nous avons augmenté ou diminué les doses, interrompu certaines cures, associé d'autres médicaments. Nous avions en vue un résultat thérapeutique qui donne à l'ensemble de l'équipe le sentiment d'essais satisfaisants pour l'enfant. Nous avons dû éliminer certaines techniques plus rigoureuses, plus scientifiques, telles que la prise de placebos par un groupe témoin, la comparaison avec d'autres produits voisins, les amphétamines en particulier. Cette méthode clinique paraît plus valable dans la mesure où elle permet l'appréciation des variations fines de comportement en même temps qu'une adaptation précise du traitement à chaque enfant ; elle est moins démonstrative qu'une recherche poursuivie avec une dose standard, pendant un temps constant, avec un groupe témoin, et sur un nombre d'enfants suffisamment important pour permettre une étude statistique.

Nous n'apporterons donc pas ici la certitude rassurante de formules mathématiques mais les résultats d'une observation clinique aussi objective que possible mais empreinte de tâtonnements, de nuances et bien sûr d'imperfections.

B - ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS

Notre étude s'est efforcée d'apprécier chez les enfants les progrès intellectuels et les modifications éventuelles du comportement. La tolérance du produit, les incidents et accidents ont évidemment toujours été notés scrupuleusement.

L'ensemble des résultats se trouve consigné dans les tableaux suivants.

- les 21 premières observations qui y sont résumées ont trait au 7890 R.P.
- les 24 suivantes sont relatives au Lidépran ,
- les 8 dernières concernent le 11 138 R.P.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS CONCERNANT LE 7 890 R.P.

(21 Observations)

POIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q. I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT REMARQUES - INCIDENTS
41	30	3 mois	aucune	Ternan 53			Débilité mentale avec régression pendant les 2 ans précédant la cure de 7 890, inhibition très importante. Levée de l'inhibition, parle s'intéresse à ce qui l'entoure. Un an d'acide glutamique avait été sans effet.
33	15	3 mois	aucune	Ternan 63			Bons résultats, amélioration du contact, adaptation à la vie collective. Attention plus grande.
53.3	30	4 mois	aucune	Ternan 63	65	+ 2	Légère amélioration du comportement scolaire, enfant plus appliqué.
33.5	30	2 mois	aucune	Ternan 75	77	+ 2	Amélioration nette des troubles de l'attention.
46	30	2 mois	aucune				Débilité mentale avec troubles du comportement, de type agressif. Réactions d'opposition. Attention dispersée, amélioration du comportement scolaire. Pas de complications.
29.7	20	2 mois		Ternan 56	68	+ 12	Pas d'amélioration du comportement scolaire. Arrêt du traitement. Deux mois après amélioration spectaculaire du comportement scolaire et du Q.I. Effet à retardement ?
21.9	40 20	2 mois 2 mois		Ternan 59	65	+ 6	Débilité mentale profonde, puis troubles du contact affectif, comportement autistique, fuit devant l'adulte. Mutisme. Au début agressivité mais intérêt accru pour l'environnement. Puis disparition des troubles affectifs et désinhibition scolaire. Le 1er Q.I. était faussé par ces troubles affectifs.

POIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT REMARQUES - INCIDENTS
26.9	40	1 mois et demi.		Ternan 61	65	+4	Amélioration nette sur le plan scolaire. Augmentation de l'attention.
52	20 10	4 j. 2 mois	Largactil 50 Largactil 100	Retard scolaire			Agitation psychomotrice, Agressivité. Diminution de la dose et augmentation du Largactil entrainent l'amélioration du comportement. Aucune modification de l'attention en classe.
36	20 10	2 mois 15 jours	Largactil 25	Ternan 60	60	0	Amélioration du comportement scolaire dès le début du traitement ; au bout de 3 mois, instabilité et comportement agressif. On interrompt le traitement, diminution de l'agressivité mais également du rendement scolaire. Reprise du traitement. Agressivité au bout de huit jours.
20.9	20 30 40	7 jours 7 jours 2 mois ½	Largactil125	B.L. 46			Oligophrénie du niveau de l'imbécillité. Anoxie néonatale avec atrophie corticale. Topectomisé en 1955. Autiste. Moins autistique, s'intègre mieux dans le groupe. Amélioration du Q.I. de 1 an en 6 mois.
23.5	20 30 40	7 jours 7 jours 2 mois ½	Largactil 100 Epidione 3 cps. Gardénal 10	B.L 20			Oligophrénie du niveau de l'instabilité avec comitiale surajoutée. Pas de changement du comportement. Bonne tolérance. Pas de crises comitiales.
23.4	20 30 40	7 jours 7 jours 2 mois ½	Largactil 100. Artane 2	B.L 26	26	0	Gargoylisme. Légère amélioration du comportement, moins malpropre, parle plus volontiers, amélioration des tendances classiques.
23.4	20 30	7 jours 3 mois	Largactil 25	B.L 31			Imbécillité. Microcéphalie. L'enfant est à la fois plus éveillé et plus stable. Amélioration du niveau mental puisqu'en fin de traitement l'enfant peut réussir 2 épreuves de 4 ans, il n'en réussissait aucune auparavant. Salivation et anorexie.
17.7	20 30 20	7 jours 7 jours 2 mois ½	Largactil 150	B.L 41			Amélioration du langage. Mais anxiété agressivité.

POIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q. I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT , REMARQUES - INCIDENTS
16.2	20 30	2 jours 2 mois	Largactil 100	B.L 25			Pas d'amélioration du comportement ou de niveau. Salivation.
16.8	20 30 40 20	7 jours 7 jours 1 mois 2 mois		Idiotie 18 mois environ			Instabilité psychomotrice, anxiété et agressivité après la prise du médicament qui persistent malgré la diminution de la dose. Pas d'amélioration du comportement.
16	20 30 40	7 jours 7 jours 6 mois	Largactil 100	B.L 40			Gain de développement certain (en 6 mois de traitement a gagné 6 mois de Q.D.). Meilleure participation au groupe.
27.7	20 30 40	7 jours 7 jours 6 mois	Largactil 75	B.L 27			Pas de modification du comportement. Gain de développement de 6 mois en 6 mois.
25.5	20 30 40	7 jours 7 jours 1 mois		Idiotie			Comportement antérieur schizoïde. Pas d'amélioration. Baisse de l'état général (pâleur, amaigrissement).
26.5	20 30 40	7 jours 7 jours 1 mois		Imbécil- lité			Tremblement congénital aggravé par le traitement. Pâleur, Instabilité. Pas d'amélioration du comportement.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS CONCERNANT LE LIDEPRAN

(24 Observations)

OIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT REMARQUES - INCIDENTS
	5, 10 et 20	3 mois	NOZINAN 50	BL 40	41	+ 1	Oligophrénie du niveau de l'imbecillité avec agitation topectomisé en 1955. Avant le traitement ne réussit qu'une épreuve de 24 mois. Après : épreuves de 24 mois 9/10 " de 30 mois 7/10
7.7	5 puis 20, diminué à 10.	3 mois	LARGACTIL 150 et SERPASIL 10	BL 41			Imbecillité plus agitation et gros retard psychomoteur. Avant le traitement : 7 épreuves de 24 mois et 6 épreuves de 30 mois. Après : 9 épreuves de 24 mois 8 épreuves de 30 mois 2 épreuves de 3 ans 1 épreuve de 4 ans. Réactions agressives ayant cédé à la diminution de la dose.
25	5 mg	22 jrs	LARGACTIL 25	BL 31	36		Imbécillité. Microcéphalie. Légère excitation psychomotrice. Bons résultats. Epreuves de: 24 mois 30 mois 3 ans 4 5ans Avant 8 9/10 3 2 Après 10 9/10 4/6 2/6 2/6
8	5, 10 et 20	3 mois	NOZINAN 75				Refus de l'adulte. Idiotie, opposition. Difficulté des tests, se situe autour de 18 mois. Meilleur comportement, mange seul réagit à l'appel de son nom. Supporte bien le traitement alors qu'il n'avait pas supporté le 7 890R.P.
6.5	5, 10, 20, puis diminué à 10	3 mois					enfant instable. Interruption de traitement une semaine en raison de l'apparition d'un état comitial avec hémiparésie gauche. Gardénal 5 cgr pendant 8 jours, reprise du traitement ensuite sans incident. Pas d'amélioration du comportement.

POIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	GAIN DE POIDS	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT - REMARQUES-INCIDENTS
22	5.10.20 en cures discontinues 10 j. trait. 5 j. d'arrêt	3 mois	NOZINAN 100		Q.D.52			Imbécillité, paratrophie corticale secondaire à l'anoxie nonatale. Cisternostomie, topectomie, très autiste. Tics de la face. Stéréotypies. Anorexie -autisme aggravé - gain de développement. En 6 mois a gagné 1 épreuve de 24 mois, 1 épreuve de 30 mois. - A noter, 1 mois après l'arrêt du traitement, un épisode d'agitation avec régression autistique qui hésite à rattacher au traitement.
17	20	4 mois	0	WISC 58	61	+ 3	+2.500	Effet nul du traitement sur le comportement mais cet enfant ne s'adapte pas à l'IMP et a dû être rendu à sa famille.
21.100	10.20	4 mois	0	TERMAN 64	60	- 4	+2.900	Amélioration nette au point de vue psycho-moteur. Intérêt plus vif pour l'environnement. A la fin du traitement, tristesse, fatigue générale.
24	15	5 mois	0	WISC 60	65	+ 5	+ 1	Augmentation de la concentration de l'attention avec retour à la dispersion lors d'un arrêt momentané de traitement. Gain de Q.I. alors qu'il y avait eu antérieurement au traitement une régression.

POIDS	DOSE en MG	DUREE	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	GAIN DE POIDS	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT -REMARQUES-INCIDENTS
23.5	10	7 mois	50 mg.LARG. les 5 dern. mois	WISC 60	57	-3	+1.5	Effet nul du médicament. Reste indifférent à la plupart des activités.
20	10,20 puis 15 mg.	4 mois		WISC 70	75	+5	+2	Action nette dès le début du traitement. Mouvements rythmiques de la langue ayant disparu à la diminution de la dose de 20 à 15 mgr.
20.5	10 puis 20mg.	3 mois		WISC 47	47			Effet nul.
45.5	15 puis 30mg.	2 mois		WISC 53	58	+5		Application régulière pendant le traitement. Porte plus d'intérêt aux activités.
34.4	40	6 mois	LARGACTIL 100 TEMENTIL 20	TERMAN 57	51	-6		Pas de modifications du comportement, ni du niveau d'activité. Effet nul du médicament.
36.2	40	6 mois	LARGACTIL100	TERMAN 50	55	+5	0,8	Amélioration nette du comportement scolaire, attention moins dispersée.
22	10	6 mois	LARGACTIL 50	WISC 73	82	+9	+4	Débilité légère avec perturbation affective grave. Amélioration nette du comportement scolaire

POIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	GAIN DE POIDS	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT- REMARQUES-INCIDENTS.
								Attention plus grande, diminution du retard affectif (ne parle plus de lui à la troisième personne) Bons résultats.
26	15	6 mois		TERMAN 65	64	-1	+2	Amélioration de l'attention.
26.5	5	2 mois	NOZINAN 50 Mg.	B.S.R. 52	52	0		Alternatives de calme et d'agitation mais avec grosse amélioration du comportement général. Travail régulier et attention plus soutenue.
27	5	5 mois		B.S.R. 38	41	+3		Excitation psychomotrice, ne peut maintenir son attention, mais moins inhibée
26	5	2 mois	NOZINAN 25 TEMENTIL 20	B.S.R. 30	32	+2		Amélioration discrète du comportement.
32	10 lentér.	6 mois	0	WISC 53	66	+13		Amélioration nette du travail, apparition d'initiatives, augmentation de l'activité pendant un mois au cours de traitement puis d'agitation, puis retour à la normale avec persistance de l'amélioration.

POIDS	DOSE EN MG	DUREE	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	GAIN DE POIDS	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT- REMARQUES-INCIDENTS.
25.5	5 puis 10	3 mois	50 mg.de LARGACTIL 420 mg.de TEMENTIL	B.S.R. 60	66	+6		Troubles du comportement ayant nécessité une correction par les neuroleptiques en cours de cure. Les troubles du comportement n'ont cessé complètement qu'à l'arrêt du Lidépran malgré la poursuite du traitement neuroleptique. Amélioration sensible du Q.I.
33	10 puis 5	8 mois	0	B.S.R. 69	66	-3		Excitation psycho-motrice, Anxiété- qui ont cédé à la diminution de la dose
33	10 lentér.	8 mois	LARGACTIL 25	B.S.R. 73	74	+1		Plus calme, moins agressive Peu de modifications du comportement au travail

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS CONCERNANT LE 11 138 R.P.

(8 Observations)

POIDS	DOSE EN MG	DUREE EN MOIS	ASSOCIATION	Q.I. AVANT	Q.I. APRES	GAIN	MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT - REMARQUES - INCIDENTS
30	10	4 mois	Largactil 50	WISC 75	88	+ 13	Insomnies au début du traitement. Au bout de 2 Mois bon travail, n'est plus instable. Attention meilleure, langage plus riche. Le jugement reste inchangé, mieux supporté que le 8 228 seul.
27.5	10	4 mois	aucune	BSR 62	58	- 4	Bonne tolérance. Amélioration du travail au bout de 2 mois de traitement. Diminution du Q.I.
25	10	5 mois	aucune	BSR 60	63	+ 3	Le comportement difficile a fait d'emblée préférer le 11 138 au Lidépran. Pas d'aggravation des troubles du comportement pendant le traitement. Altération et structuration visuo-spatiale en progrès.
24	10	5 mois	Equanil 400 Témentil 20 Artane 2	BSR 70	75	+ 5	Au bout d'un mois de traitement instabilité psychomotrice ayant fait ajouter le Témentil. L'enfant travaille mieux, mais trop vite comme pour s'en débarasser. Tolérance pas meilleure qu'au 8 228 R.P.
35.6	5	8 mois	Largactil 25	BSR 82	85	+ 3	Mieux supporté que le 8 228 R.P. Néanmoins il semble y avoir une certaine accoutumance avec réapparition au bout de 3 mois d'excitation. Attention meilleure.
37	10	4 mois	Nozinan 25	BSR 63	63	0	Légère excitation psychomotrice ayant nécessité l'adjonction de Nozinan. Amélioration du travail et de l'attention.
29.5	10	1 mois	Largactil 150	WISC 55	75		Résultat difficile à apprécier car le premier quotient a été fait 1 an avant le début du traitement. Pas d'incidents, ni de modifications du comportement.
21	10	1 mois	Largactil 12.5	BL 52	56	+ 4	Avait eu antérieurement un traitement au 8 228 R.P. qui avait déclenché une excitation psychomotrice. Bonne tolérance du 11 138 R.P. Amélioration légère du comportement.

Dans ces tableaux récapitulatifs, nous avons noté un certain nombre d'éléments :

- l'âge de l'enfant,
- le poids de l'enfant: nous avons cru bon de relever ce poids d'une part à cause de l'ajustement de la posologie, et d'autre part, pour noter les possibilités de modifications pondérales au cours du traitement (certains auteurs ayant signalé anorexie et amaigrissement au cours des cures au Lidépran).
- La dose quotidienne utilisée, la durée du traitement et les associations médicamenteuses au sujet de cette dernière rubrique, précisons que ce traitement existait la plupart du temps avant l'essai clinique du Lidépran et que nous n'avons fait que le poursuivre. Dans les cas où les modifications du comportement ont nécessité l'addition de neuroleptiques en cours de cure, nous l'avons signalé dans la dernière colonne du tableau.
- Le Quotient Intellectuel ou le Quotient de Développement sont rapportés en deux colonnes donnant les chiffres trouvés avant et après psychotonique. Le test employé en est signalé chaque fois

  B.S.R. Binet Simon rectifié
  B.L. Echelle de Gesell revue par Brunet-Lézine
  WISC
  TERMAN

- Nous avons noté le gain de Q.I. en points, ce qui semblait le plus rigoureux étant donné les conditions de travail : durée de traitement variable d'un enfant à l'autre, Q.I. non homogène. Pour cette même raison, nous n'avons pas fait de moyenne des points de Q.I.
- Dans la dernière colonne du tableau, nous avons résumé les modifications du comportement, les incidents éventuels.

Parmi les observations, certaines difficiles à résumer seront rapportées in extenso, ou en partie, pour illustrer certains points précis.

1 - Action sur le développement intellectuel

a) 21 enfants ont été traités au 7 890 R.P.

10 débiles légers ou moyens de Q.I. = 50 à 75
11 arriérés profonds ou moyens Q.D. = 30 à 50

- Dans 7 cas seulement il y a eu un test avant et après traitement.

- Dans 5 cas il y a eu une augmentation de quotient intellectuel.

  2 fois de 2 points
  1 fois de 4 points
  1 fois de 6 points
  1 fois de 12points

- Dans 2 cas le quotient est resté inchangé.

b) 47 enfants ont reçu du Lidépran

- Dans 24 observations il y a eu une mesure de Q.I. avant et après traitement avec un intervalle de 6 mois entre les deux tests alors que le traitement avait duré en moyenne 3 mois.

- Dans 8 cas il s'agissait d'arriérés profonds ou moyens

  dans 6 cas, il y a eu une augmentation de Q.D.
  (obs.n°22, 23, 24, 25, 27, 40, 41)

  dans 2 cas, pas de modifications.

- Dans 16 cas il s'agissait de débiles légers ou moyens.

- dans 9 cas, augmentation de Q.I.

  soit 1 fois 13 points
  1 fois 9 points
  1 fois 6 points
  4 fois 5 points
  1 fois 3 points
  1 fois 1 point

  Quotient inchangé : 2 cas
  Quotient diminué : 5 cas

Soit au total sur 24 enfants testés:

Q.I. augmenté 15 cas

c) 8 enfants ont été traités au 11 138 R.P.

- Dans 7 cas il y a eu une mesure de Q.I.

  Augmentation de quotient 5 cas
  Stagnation de quotient 1 cas
  Diminution de quotient 1 cas

Il est remarquable de constater que la proportion d'enfants ayant une augmentation de Q.I. est sensiblement la même dans chaque groupe, 5/7 au 7.890 R.P. et au 11 138 R.P., 15/24 au Lidépran.

C'est-à-dire qu'environ 60 % des enfants mis au psychotonique ont une amélioration de Q.I.

Il serait, bien sûr, présomptueux de se fier uniquement à ces chiffres ; la notion d'invariabilité du Q.I. n'est qu'une notion approchée, en dehors de tout traitement on voit chez certains oligophrènes des périodes d'accélération ou des périodes de stagnation.

Il y a cependant une coïncidence assez fréquente entre l'accélération de développement et le traitement pour qu'on puisse la négliger.

Cette amélioration se maintient après l'arrêt du produit, dans la plupart des cas et nous avons pu la juger pour certains enfants avec un recul d'un an et plus. Elle a permis, à un certain nombre d'enfants, d'être admis dans un groupe scolaire supérieur à celui que l'on pouvait escompter étant donné le niveau mental initial.

2 - Action sur le comportement

L'appréciation a porté essentiellement sur l'application et le rendement dans la tâche imposée, qu'il s'agisse d'un travail proprement scolaire pour les niveaux les plus élevés, ou d'exercices simples de jardin d'enfants pour les niveaux les plus bas.

Les enfants chez qui le produit a été le plus actif étaient pour la plupart signalés antérieurement au traitement comme étant distraits, comme fixant mal leur attention. Cette difficulté d'une attention soutenue n'était d'ailleurs pas univoque dans son expression, et si certains étaient apathiques, distraits, "dans la lune" d'autres se montraient instables, changeant sans cesse d'occupation ou de centre d'intérêt.

L'amélioration s'est traduite par un accroîssement de l'initiative, de l'ordre, de la méthode, une plus grande stabilité dans le travail.

Dans cette rubrique amélioration du comportement, nous avons rapporté aussi les progrès réalisés dans la vie quotidienne (gain de propreté, progrès dans la façon de s'exprimer, de manger, accroîssement des possibilités de contact etc... (obs.n°13 par exemple).

Au 7 890 R.P., 14 enfants sur 21 ont eu une amélioration du comportement.
Au Lidépran , 21 sur 40
Au 11 138 R.P? amélioration dans 6 cas sur 8.

3 - Tolérance du produit

Les réactions de mauvaise tolérance du produit concernent l'état général, avec dans certains cas des incidents neurologiques et surtout des perturbations affectives ou caractérielles.

Etat général

L'anorexie et l'amaigrissement avaient été signalés dans les premières observations relatives au Lidépran. Lors de nos essais cliniques, l'anorexie a été observée dans un quart des cas environ. Elle est de courte durée après la prise du produit et il paraît judicieux de donner le médicament à la fin du repas si l'on veut éviter cet effet gênant.

En général cette anorexie n'a pas eu de retentissement sur la croissance pondérale, dans 4 cas seulement cette croissance a semblé perturbée : dans 3 cas, le poids est demeuré stationnaire sur 4 mois, dans un cas il y a eu une perte de 2 Kg. en 6 mois, perte qui a été rattrapée les mois suivants.

Complications neurologiques

Dans un certain nombre de cas il s'est agi d'une aggravation d'un état antérieur : dans l'observation 21, il s'agissait d'un enfant de 12 ans atteint de tremblement congénital et dont le tremblement a été aggravé par un mois de 7 890 R.P.

Nous avons remarqué que l'apparition de complications neurologiques était plus fréquente chez les enfants encéphalopathes ou chez ceux qui recevaient depuis longtemps un traitement aux phénothiazines. Tout se passant comme si le psycho-stimulant venait, en quelque sorte, révéler les troubles latents .

Avec le 7890 R.P. nous avons observé dans 2 cas de la salivation. Dans l'observation n°14, il s'agissait d'une microcéphale dont la salivation a été considérablement accrue par 3 mois de traitement ; cette enfant recevait depuis de nombreux mois du Largactil.

Dans l'observation n°16, on note que l'enfant bavait avant le traitement psycho-stimulant. Ce symptôme a été accentué et cette aggravation s'est maintenue quelques mois après l'arrêt du traitement.

Deux enfants ont présenté des crises excito-motrices bucco-linguales. Dans un cas il s'est agi de mouvements rythmés de la langue qui ont duré quelques jours et ont disparu après diminution de la dose.

Dans l'autre cas, au cours d'une période de somnolence, l'enfant a présenté des spasmes toniques de la région periorale avec protrusion de la langue.

Ces crises ont été l'une et l'autre sans gravité et ont cédé à l'injection d'une ampoule de Phénergan. Ces crises sont survenues l'une et l'autre après plusieurs mois de traitement à fortes doses.

- Un enfant a présenté au 30° jour du traitement un état d'inertie avec conservation des attitudes lui donnant une allure catatonique. Cet état a cédé complètement après l'arrêt du traitement.

- Enfin nous avons noté au 25° jour de traitement l'apparition d'un état de mal comitial avec hémiparésie transitoire ayant cédé à l'injection de 5 cgr.de Gardénal sodique. L'origine de cet incident est discutable : l'enfant avait été exposé longuement au soleil et il peut s'agir d'une insolation. La reprise du traitement et sa prolongation n'ont d'ailleurs jamais reproduit d'accidents analogues chez cet enfant.

Perturbations affectives et caractérielles

Ces perturbations ont été relativement fréquentes, au total 19 cas sur 69. Elles peuvent compromettre le bénéfice de la cure. Elles sont d'intensité variable et l'on peut voir

soit une impression subjective désagréable allant d'un sentiment de malaise à l'angoisse et l'anxiété,

soit un erethisme psycho-moteur avec turbulence ou agressivité nette (auto ou hétéro-agressivité d'ailleurs)

Un certain nombre de facteurs semblent intervenir dans l'apparition de ces troubles ou leur amplification :

- la personnalité du sujet joue certainement un grand rôle et l'administration de Lidépran devra être très prudente et surveillée de très près chez les anxieux ou chez les enfants qui ont présenté antérieurement des troubles du carac - tère ou du comportement .

- le facteur le plus important semble être malgré tout l'attitude du milieu vis-à-vis de l'enfant et vis-à-vis en particulier de ce comportement nouveau suscité par le médicament. Une famille compréhensive accepte volontiers qu'un enfant devienne plus remuant s'il peut en tirer bénéfice, mais dans les cas où l'enfant est rejeté consciemment ou inconsciemment, l'hostilité familiale se trouve réactivée chaque fois que la présence de l'enfant se fait davantage sentir.

De même on peut voir le médicament bien toléré en milieu scolaire où l'action bénéfique sur le travail est prédominante et mal toléré en milieu éducatif car les modifications du comportement perturbent le groupe et peuvent créer des réactions en chaîne. C'est à cause des possibilités "d'effet de groupe" que nous avons éviter d'instituer un traitement au Lidépran au même moment chez plusieurs enfants d'un même groupe.

Il faut bien souligner l'importance de l'attitude du milieu dans le bénéfice total d'une cure psychotonique. Car si dans certains cas l'apparition de perturbations caractérielles ou affectives doit faire interrompre la cure, dans d'autres cas la poursuite du traitement pourra être bénéfique : en effet l'agressivité que l'on peut voir apparaître correspond parfois à une "désinhibition", à une sorte de "libération" de l'enfant qui secondairement retrouvera un nouvel équilibre affectif et ainsi bénéficiera plus pleinement des gains intellectuels. (observation n°7):

- Enfant de 7 ans ½ - Débilité mentale profonde - Gros troubles du contact affectif - Comportement autistique, fuit devant l'adulte, mutisme.

Comportement stéréotypé - Désintérêt à tout travail scolaire.

Q.I. à 59 le 13.11.1957. Epreuve fausse du fait qu'il ne répond pas aux questions faisant appel au langage.

Traitement 7 890 R.P.: 40 mgr. du 22/11/1957 au 9/1/1958
20 mgr. du 9/ 1/1958 au 17/3/1958

le 9/3/1958 : Q.I. = 65 L'enfant n'est plus inhibé et peut répondre aux épreuves faisant appel au langage. Par ailleurs modifications du comportement scolaire qui s'est manifesté en deux phases :

1) comportement agressif et taquin avec apparition d'intérêt pour l'environnement.

2) apparition en second lieu d'une phase de desinhibition, d'intérêt accru pour le travail scolaire et disparition de l'agressivité.

Conclusion : Amélioration nette du comportement.
Disparition des troubles affectifs et amélioration du travail scolaire.

Amélioration de Q.I. (la première épreuve étant néanmoins faussée par les troubles affectifs)

Le quatrième facteur réside dans la conduite de la cure. Dans un premier temps nous avons donné des doses certainement trop fortes -jusqu'à 20 mgr. pour un poids de 20 Kg. - et certaines manifestations précoces provenaient certainement d'un surdosage : elles n'apparaissaient qu'à partir d'une dose donnée. Toutefois il faut bien noter que ces complications peuvent exister avec des doses faibles (5 mgr. pour un enfant de 35 Kg.).

Des complications tardives, survenant au bout de 10 à 20 jours et même davantage (observation n°10) ont été notées, bien qu'il n'y ait pas d'accumulation du produit. Sans doute l'état habituel sthénique dû à la drogue est il capable d'entraîner à la longue un certain malaise. Aussi, habituellement le produit est il donné à la dose de 5 à 10 mgr. par jour en 2 fois avec interruption 2 jours par semaine (Jeudi et Dimanche) et pendant les vacances scolaires.

Le dernier facteur est la possibilité d'adjonction de neuroleptiques. Tous les enfants qui avaient avant la cure un traitement neuroleptique ou sédatif, devant le conserver. De plus nous avons essayé de corriger les complications psychiques quand elles apparaissaient et même parfois de les prévenir dans la mesure où la personnalité antérieure du sujet les laissait prévoir. Il semble prudent lorsque le Lidépran est donné en cures ambulatoires d'associer systématiquement tranquillisants ou neuroleptiques. L'utilisation de Lévomépromazine (Nozinan) lorsque l'anxiété est prédominante ou de Prochlorpémazine dans les cas d'agressivité permet en général la poursuite de la cure sans nuire à son efficacité. Le 11 138 R.P. qui associe Lidépran + 7 204 R.P. (neuroleptique proche du Nozinan) semble confirmer ces résultats, toutefois il nous a semblé préférable et plus souple, d'associer nous même au Lidépran le neuroleptique ou le tranquillisant de notre choix, à des doses d'ailleurs très variables d'un enfant à l'autre.

Effets d'inversion

L'inversion d'effets de produit s'est manifestée cliniquement dans 2 cas et a pu être supposée dans 2 autres cas. Elle est apparue après une durée variable de 15 jours à 3 mois et ceci, malgré la poursuite du traitement à la même dose. L'amélioration du comportement au travail disparait et fait place à un état d'inertie qui dure jusqu'à l'interruption du traitement. On peut supposer que c'est à cette inversion d'effets qu'on peut attribuer la baisse de Q.I. observée chez certains.

V ESSAIS D'APPRECIATION DES MODE ET MECANISMES D'ACTION DU PRODUIT

Il nous a semblé intéressant de préciser les effets immédiats et les effets à long terme de ce produit. Un certain nombre de tests psychométriques ont été utilisés pour pénétrer plus avant dans le mécanisme d'action du psychotonique.

L'action immédiate du Lidépran.

L'action immédiate du Lidépran est de courte durée (quelques heures). Elle s'est manifestée cliniquement, nous l'avons vu, par un accroîssement net du pouvoir de concentration de l'attention, avec meilleur rendement scolaire dans 41 cas sur 70

Nous avons essayé d'objectiver ces résultats en pratiquant des tests d'attention : test de barrage de signes de ZAZZO. Il s'agit d'un test simple : on présente à l'enfant une feuille sur laquelle sont imprimés mille signes de 4 sortes différentes et on demande à l'enfant de ne barrer qu'une variété de signes. On mesure le temps total nécessaire pour effectuer ce travail et le nombre total d'erreurs. On obtient ainsi deux chiffres, le premier teste la rapidité de l'enfant et le second donne un aspect de ses possibilités d'attention.

Nous avons testé 6 enfants traités au Lidépran. Un premier test a été effectué antérieurement au traitement, le second 4 jours plus tard après ingestion de 5 mgr. du psychotonique le matin de l'examen. Ces deux tests ont été pratiqués par la même personne dans le même local, sensiblement à la même heure.

Nous avons tenu compte du fait que le test utilisé était justiciable d'un apprentissage et c'est pour en neutraliser les effets que nous avons employé la méthode du groupe témoin : 6 enfants offrant sensiblement le même éventail d'âge et du niveau mental que ceux du groupe traité, ont été testés et retestés à 4 jours d'intervalle et dans les mêmes conditions que précédemment.

Nous avons calculé pour chaque groupe la moyenne des temps et du nombre d'erreurs. Les chiffres n'étant pas comparables, nous avons exprimé le résultat final en pourcentage par rapport aux chiffres initialement obtenus dans chaque

groupe.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	Groupe contrôle		Groupe traité	
	Moyenne des temps	Moyenne des erreurs	Moyenne des temps	Moyenne des erreurs
1er.examen	9' 47"	38,33	11'53"	26,1
2ème.examen	7' 23"	33,33	8'37"	12,8
Gain effectué	2' 24" soit 22 %	5 soit 13 %	3'16" soit 27 %	13,3 soit 49 %

Nous voyons donc que l'action du psychotonique est peu importante sur la rapidité de l'enfant puisque dans le groupe témoin le gain de temps au second test est les 22/100 du temps initial alors qu'il représente les 27/100 chez les enfants au Lidépran.

Par contre, lorsque les enfants du groupe témoin font 13 % d'erreurs en moins au second test, ceux du groupe traité en font 49 % de moins, chiffre très significatif qui montre que le Lidépran accroît les possibilités de concentration de l'attention sur un travail , les résultats sont plus qualitatifs que quantitatifs.

En somme le Lidépran semble permettre aux enfants de travailler légèrement plus vite, et surtout de travailler mieux, en faisant moins d'erreurs.

Les cures de longue durée ont montré, nous l'avons vu, une augmentation du Q.I. dans 2/3 des cas environ. L'évaluation psychométrique de cet effet a fait l'objet d'une recherche analytique par MM.GUYOTAT, BEAUJARD et GUILLAUMIN dans le service où nous avons travaillé pour cette thèse .

- Cette étude a porté sur 20 enfants oligophrènes dont le Q.I. variait de 0,40 à 0,70. Un groupe témoin de 20 enfants présentant le même éventail de niveaux a été observé comparativement.

- 5 épreuves du WISC ont été choisies pour tester ces enfants. Ce sont :

- l'arithmétique
- les chiffres à répéter
- les cubes
- le code
- les labyrinthes

Les enfants ont été testés 4 fois de suite à une semaine d'intervalle. Le premier examen avant toute administration de produit, les 3 suivants après 5 mgr. de Lidépran pour les enfants du groupe expérimental . Les résultats ont été les suivants :

- Amélioration de façon statistiquement valable des résultats de l'une des épreuves choisies (celle des chiffres à répéter).

- Meilleure progressivité des améliorations dans la courbe d'apprentissage (la courbe du groupe expérimental est constamment ascendante pendant les 4 semaines de recherche, celle du groupe contrôle plafonne à partir de la 3° semaine. "On se demande si le principal effet du psychotonique n'est pas de "mobiliser" et de maintenir mobilisé l'esprit du sujet, ce qui permettrait de prolonger les apprentissages au-delà des limites auxquelles habituellement un plafonnement est obtenu... "

Enfin chez certains sujets, amélioration tardive de la courbe d'apprentissage comme si le psycho-stimulant agissait par sommation d'effets résiduels, par cumulation.

L'observation clinique nous avait montré que le Lidépran améliore le comportement scolaire et il nous avait semblé que dans la plupart des cas cette amélioration était dûe à une attention plus soutenue.

Les tests psychométriques confirment cette action du Lidépran et en précisent les mécanismes :

- Effet immédiat, attention plus vive et plus soutenue.
- Effet au long cours, meilleures possibilités d'apprentissage, maintenues plus longtemps.

V I DISCUSSION DES RESULTATS

L'efficacité du produit nous semble établie par la coïncidence entre, d'une part le traitement, et d'autre part : l'accélération du développement intellectuel, les modifications brusques du comportement au travail et l'amélioration des tests d'attention.

Cependant l'action est irrégulière. Il y a un certain nombre d'échecs. L'amélioration du quotient, lorsqu'elle existe, n'est pas considérable. Enfin, si l'action se maintient souvent après l'interruption du traitement dans certains cas, elle s'arrête lorsqu'on suspend le psychotonique.

Certes, l'arriération mentale n'est pas univoque, non seulement dans son étiologie, mais dans les mécanismes de fonctionnement qui la sous-tendent ; si le produit n'agit que sur certains mécanismes, les essais sont compréhensibles ; s'il s'agit d'une perturbation permanente par déficit lésionnel, il est normal que l'effet ne soit que transitoire et nécessite la permanence du traitement. Mais dans certains cas il a pu s'agir d'une perturbation non lésionnelle, réversible, ce qui explique que l'effet persiste après l'interruption.

Il est certain qu'une connaissance plus approfondie de la pathogénie de l'arriération mentale serait nécessaire pour poser les indications du produit de façon plus certaine.

D'autre part la tolérance du produit pose des problèmes de maniement parfois délicat, puisque des troubles du comportement peuvent apparaître même à doses faibles. Peut-être faudrait-il tâter la susceptibilité de l'enfant en utilisant des doses lentement progressives en partant de 1 mgr. pro die ? L'association systématique de neuroleptique fait craindre de ne disposer que d'une marge assez étroite entre la dose suffisante de neuroleptiques pour prévenir l'aggravation des troubles et celle susceptible d'entraîner une apathie et une somnolence diurne qui iraient à l'encontre du but poursuivi. Cette question de tolérance individuelle est relativement facile à résoudre lorsque l'enfant est dans un établissement soumis à une surveillance médicale quotidienne, Elle devient plus difficile lorsque se pose une indication de cure ambulatoire au Lidépran, en particulier quand il s'agit d'un enfant vu en consultation et dont le comportement antérieur nous est peu connu. Il faut tenir alors le plus grand compte du milieu dans lequel vit l'enfant.

Enfin l'inversion d'effet du produit, bien que rare, nous fait envisager la question de la durée des cures, non pas sous l'angle d'une accumulation possible de la drogue, mais sous celui de la fatigue possible engendrée par la mise en jeu quotidienne de mécanismes nécessitant une tension intellectuelle ou affective trop intense pour certains. On aurait à faire à une sorte de réaction de défense.

Ainsi que l'écrit JUNG "l'être individuel, doit souvent au cours de son existence,apprendre à ses dépens que les énergies prétendues "disponibles" ne permettent pas qu'on dispose d'elles".

Il est difficile d'en déduire une ligne de conduite générale, un grand nombre d'enfants supportent des cures de longue durée, chez certains autres il faudrait envisager des interruptions temporaires dès l'apparition de signes d'alarmes : apathie, inertie, relâchement de l'activité.

C O N C L U S I O N S

Le Phacétopérane (ou le 7 890 R.P., isomère optique, d'action très voisine) est un psychotonique sans effets sympathicominétiques. Il a été utilisé chez 75 enfants oligophrènes de niveaux variés.

On peut décomposer son activité comme suit :

- Amélioration légère du quotient intellectuel dans 2/3 des cas.
  Cette amélioration appréciée au bout d'un an, a permis à certains enfants d'être admis dans un groupe scolaire supérieur à celui que l'on pouvait escompter étant donné leur Q.I. au départ.

- Amélioration du comportement au travail avec :

  • un accroissement certain du pouvoir de concentration de l'attention lors du travail. Cette action est immédiate et temporaire (durée 3 à 4 heures). Elle se traduit objectivement par une amélioration nette des tests d'attention, type test de barrage (rapidité légèrement accrue, diminution du nombre d'erreurs de l'ordre de 50 %).

  • des possibilités d'apprentissage meilleures et maintenues plus longtemps ; cette action est plus tardive comme si le produit agissait par sommation d'effets résiduels, par cumulation.

- La dose efficace semble se situer entre 5 et 10 mgr. répartis en deux fois (matin et midi).

- Il ne semble pas qu'il y ait d'épuisement d'action et les cures peuvent être longues, pourtant, les possibilités, rares, d'effets d'inversion du produit conduisent à ne l'utiliser que 5 jours sur 7 et à l'interrompre dès qu'il semble devenir inefficace.

- Il n'existe pas de troubles du sommeil. L'anorexie rencontrée dans 1/4 des cas n'a pas eu d'effets sur la croissance pondérale.

- Le maniement du produit, facile dans l'arriération mentale légère et non compliquée, s'avère plus délicat quand l'arriération mentale est profonde ou accompagnée de troubles caractériels ou du comportement. L'apparition de complications telles qu'anxiété ou agressivité peut être prévenue ou enrayée par l'association de neuroleptiques (Lévomépromazine, Prochlorpénazine). Elle peut passer inaperçue dans la mesure où le milieu est tolérant.

o

o o

LA RITALINE

La Ritaline ou Méthyl-Phony-dylacétate est un composé synthétique exerçant une action stimulante centrale élective.

I AU POINT DE VUE PHYSICO-CHIMIQUE

Il s'agit du chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide phényl-pipéridyl (2) acétique . La formule développée a été donnée en même temps que celle des corps voisins (page 19).

Ce corps se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche. Son point de fusion est 207 à 208 degrés. Elle est facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

II PHARMACODYNAMIE

Action stimulante sur les aires motrices et psychiques semblable à celle du Phacétoperane chez l'animal.

L'action motrice est étudiée également au moyen de l'actographe chez la souris. Le nombre de mouvements passe de 500 à l'heure à 2.000 après administration de 2 mg./ Kg. par voie sous cutanée ou de 15 mg./Kg. par voie orale. .

Chez le chien l'injection intraveineuse de 1 mg./Kg. de Ritaline provoque au bout de 10 minutes une excitation qui le pousse à courir sans trève la première demi-heure. Au bout de 45 minutes, cet état diminue pour se calmer 1 heure après l'injection. Quelques symptômes d'agitation persistent pendant 2 heures environ.

Toxicité.

A la dose de 2 mgr/Kg. en injection I.V., le chien est très agité, ne cesse de courir et de tourner, essaye de manger sans parvenir à avaler. Les mouvements sont coordonnés mais ne semblent répondre à aucun but conscient.

Les mouvements convulsifs peuvent apparaître.

L'augmentation de l'activité motrice peut être telle que l'animal parvient aux limites de la fatigue et peut mourir d'épuisement.

La dose léthale 50 chez la souris est de 40 mgr/Kg. par voie veineuse, 300 ./Kg. par voie orale.

Action sur les différents appareils.

Action respiratoire : sous l'action de la Ritaline, la respiration est accélérée. Cette action est très nette chez l'animal anesthésié.

Action circulatoire et cardiaque. Chez le chat anesthésié au Dial même à faible dose (0,05 mgr.par Kg. chez le chien), la Ritaline entr îne une augmentation de la tension artérielle, nette et prolongée. A l'inverse de l'adrénaline et de la noradrénaline, elle ne donne qu'une légère diminution du débit sanguin. Si on augmente les doses la tension n'augmente pas davantage. Le rythme cardiaque est accru de 10 %.

- Action neuro-végétative : sur les organes isolés, la Ritaline n'a pas de propriétés sympatico-mimétiques nettes.

- Synergie et antagonisme . Il est intéressant d'étudier l'action de la Ritaline vis-à-vis des drogues qui inhibent les centres supérieurs.

L'action de la Ritaline est accrue par le Phénobarbital dans certaines conditions d'expérience.

Le Serpasil,au contraire, inhibe l'effet psycho-moteur.

A ce point de vue la Ritaline se situe entre la Caféine et les amphétamines.

Elle a un effet antagoniste vis-à-vis des anesthésiques et tout particulièrement du Penthiobarbital.

III UTILISATION EN CLINIQUE HUMAINE

L'utilisation de la Ritaline en clinique humaine a donné des résultats favorables dans

- les états dépressifs (dépressions névrotiques et réactionnelles cf. le Lidépran)
- comme adjuvant des psychothérapies
- dans les ralentissements psychiques d'affections chroniques graves, dans les asthénies des convalescents
- en gériatrie la Ritaline a été utilisée pour améliorer l'activité mentale des sujets âgés artérioscléreux (Ce dernier point est pourtant contreversé, certains faisant de l'artério-sclérose une contre indication à l'emploi de la Ritaline)

  En tous cas la Ritaline procurerait aux vieillards anxieux et non coopérants une "tranquillité active".

- comme correcteur des effets secondaires des tranquillisants et des neuroleptiques.

FJ AYD a administré la Ritaline à 106 sujets traités par Largactil ou Réserpine pour des troubles variés . A la dose thérapeutique de 30 mg/jour les résultats furent satisfaisants sans effets secondaires.

FERGUSON : de même étudie l'association Ritaline + Réserpine et constate que "non seulement la Ritaline corrige les effets de la Réserpine mais encore produit des effets propres avec retour à la normale de l'activité motrice et véritable réveil"mental"..... "

VERONICA l'a utilisé dans les mêmes indications chez 200 malades.

Chez 76, il y eut des résultats favorables mais chez 54 d'entre eux il note des effets secondaires : hyperactivité
agressivité - agitation
mouvements de mâchonnement
tremblement de m.faciaux
phénomènes oculogyres
hypertension accrue dans un cas d'artério-sclérose

Il n'y a jamais eu d'aggravation des crises convulsives.

CLARK, ROBERT et Coll. décrivent dans certains cas une augmentation des hallucinations et de l'anxiété, mais insistent sur l'amélioration du tremblement

dû aux syndromes "d'imprégnation" par les neuroleptiques (avec amélioration d'un cas de dégénérescence hépatolenticulaire).

Chez les schizophrènes, la Ritaline a été utilisée dans l'espoir de rétablir un contact avec la réalité. Les premiers essais ont été pratiqués par FERGUSON. "Les patients sont plus propres, leur tenue est déjà très améliorée, l'attention, la cohérence des paroles et le langage même se rapprochent de la normale.Les sujets cachectiques mangent mieux, l'équilibre état de veille-sommeil reste normal... Nous avons enfin remarqué une amélioration dans leur capacité de s'adapter à la vie quotidienne en salle commune ... "

Aucun travail ne semble avoir été publié concernant l'utilisation de la Ritaline chez les enfants schizophrènes ou chez les oligophrènes "autistes". Il aurait été intéressant de voir si leur sociabilité était accrue dans certains cas par la Ritaline comme nous l'avons constaté parfois avec le Lidépran.

Le mécanisme d'action de la Ritaline est mal précisé encore. On sait qu'elle parait augmenter les processus d'attention. Dans le but de préciser ces mécanismes TEDESCHI a injecté à 25 malades 40 mgr. de Ritaline dissouts dans 2 cc. d'eau distillée. Il note cliniquement une augmentation de l'attention. Il utilise le test de TOULOUSE PIERON revu par le Dr.VELLA et note un accroîssement de l'exactitude des réponses en même temps qu'une diminution de leur quantité. D'après cet auteur, ceci montre "une augmentation des facultés de concentration ce qui indique un accroîssement de nombreuses autres fonctions qui dépendent de l'attention volontaire. Ce médicament agirait en renforçant le moi dans son ensemble... "

Tolérance

La tolérance semble bonne, un peu moins pourtant semble-t-il que celle du Lidépran. L'ajustement de doses est bien sûr très important, et sujet à de grosses variations individuelles. Dans certains cas on peut voir apparaître un effet paradoxal de la drogue exigeant l'arrêt immédiat du traitement, phénomène que nous avions observé avec le Lidépran

L'utilisation de la Ritaline chez les oligophrènes

CARTER a étudié l'action de la Ritaline chez 27 sujets retardés dont certains étaient épileptiques. Ces enfants avaient été choisis à cause de leur inertie dûe soit aux fortes doses d'anti-convulsivants ou de neuroleptiques, soit à l'atteinte cérébrale elle-même. Il utilise des doses de 5 à 10 mg/jour. Il n'observe pas d'effets secondaires. Les dosages effectués n'ont montré aucune modification sanguine ou urinaire.

Chez les enfants "imprégnés" de neuroleptiques, la Ritaline permit de poursuivre la thérapeutique aux fortes doses nécessaires en éliminant les effets gênants. Chez les épileptiques, les résultats sont également satisfaisants "certains arriérés profonds épileptiques, grabataires, purent, sous l'effet de la Ritaline, apprendre à manger seuls, certains acquirent le contrôle splénictérien. D'autres qui ne "s'intéressaient à rien" devinrent plus éveillés et purent prendre part à certaines activités de groupe.

JAMES, LEVY et Coll. essaient la Ritaline chez des arriérés recevant des tranquillisants et des anti-convulsivants. Leur étude porte sur 61 enfants dont le Q.I. varie de 20 à 80, divisés en 2 groupes, chaque groupe recevant alternativement Ritaline du placebo, sans que les infirmières soient informées du changement de thérapeutique. Ces auteurs ont obtenu des résultats très satisfaisants chez les oligophrènes qui sont endormis et abattus par la thérapeutique. Ils n'ont pas observés d'incidents, ni d'effets secondaires.

ZIMMERMAN et BURGEMEISTER ont publié en 1958 un article comparant les "effets de la Ritaline et de la Réserpine dans les désordres du comportement des enfants et des adultes."

Après 6 mois de traitement avec ces produits ils ne constatent aucune modification importante de l'intelligence verbale, mais chez les 2/3 des enfants le comportement est très amélioré. La Ritaline donne des résultats supérieurs "diminution de la dépression, augmentation de l'agilité, amélioration de la nonchalance".

Les symptômes toxiques rapportés par ces auteurs sont rares et peu accusés, plus nets toutefois chez les enfants très jeunes. Il s'agit essentiellement d'insomnies, d'hyperactivité, de perte de l'appétit .

En résumé, le méthyl-phénidylacétate semble, d'après la bibliographie recueillie, un produit intéressant dans le traitement de l'oligophrénie infantile, et plus particulièrement comme correcteur des sédatifs ou des neuroleptiques. Ses propriétés physico-chimiques, pharmaco-dynamiques et son mode d'action en font un produit extrêmement proche du Lidépran. (Phacétopérane) mais un peu moins bien toléré semble-t-il.

o

o o

LE PIPRADOL ou MERATRAN

Est un psychotonique d'utilisation déjà plus ancienne puisqu'il est commercialisé en France depuis 1954.

I PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Il s'agit de l'α [pyperidyl-2] Benzhydrol dont la formule développée a été donnée p.19 . Son isomère γ ou Azacyclonol est utilisé comme anti-hallucinatoire (FRENQUEL). Il se présente sous forme d'une poudre blanche, peu soluble dans l'eau.

II PHARMACODYNAMIE

Son action chez l'animal avait été étudiée par BROWN et WERNER : "le Pipradol produit chez l'animal un accroîssement net et mesurable de l'activité coordonnée, sans réactions agressives ni irritabilité."

En France, il faut citer les travaux de MERCIER de Marseille (1955) et une intéressante revue de J.THUILLIER.

Tous ces docteurs n'ont relevé aucune action "ni sur la pression artérielle ni sur le rythme respiratoire."

La toxicité est modérée : la dose lethale 50 est de 240 mgr/Kg. par voie sous cutanée chez le rat. La toxicité chronique est très faible et une dose de 8 mgr. pendant 6 mois n'entraîne aucun signe d'intoxication clinique ou anatomo-pathologique chez l'animal.

Chez l'homme, FABING a utilisé des doses de 100 mgr/jour pendant des mois sans aucune manifestation anormale clinique ou biologique.

III L'UTILISATION DU MERATRAN EN CLINIQUE HUMAINE

A commencé en 1954 avec FABING, puis SCHUT, IMWICH, R.J.SANTOS etc...

Ses principales indications en dehors de troubles neurologiques variés (narcolepsie, blepharospasme, torticolis spasmodique) sont les suivantes :

- états de fatigue et de surmenage,
- dépressions réactionnelles,
- schizophrénie apragmatique,
- traitement de l'alcoolisme chronique (dans le but d'éviter les accidents de sevrage).

I V EN NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE

Peu de travaux.

Citons toutefois son utilisation dans l'énurésie à la dose de 1 à 2 mgr.au repas du soir, en augmentant la dose progressivement, si le résultat n'est pas obtenu d'emblée.

Ravina en 1956 signale que "le Mératran est capable d'améliorer les enfants qui présentent des troubles du comportement vis-à-vis de leur entourage et de leur famille, et il permet d'obtenir les meilleurs résultats scolaires chez les enfants qui travaillent mal en dépit d'une intelligence normale".

L.OETTINGER l'a utilisé chez 47 enfants présentant des troubles du comportement. Les enfants ont été observés 3 mois et le test du bonhomme de GOODNOUGH fut utilisé avant et pendant le traitement. Il y eut une amélioration dans 55 % des cas, dans 25 % pas de changements et dans 20 % une aggravation. Aucun effet secondaire ne fut noté.

Nous n'avons trouvé aucune publication concernant l'utilisation du Mératran chez les oligophrènes.

En Résumé

Le Pipradol, psychotonique non sympathomimétique, a été utilisé, avec succès, chez les enfants énurétiques et dans les retards scolaires. Il n'a fait

l'objet d'aucun essai clinique chez les oligophrènes. Nous l'avons cité en raison de sa parenté clinique et pharmacodynamique avec le Phacétopérane et le Méthyl-Phénidylacétate dont il a été le précurseur. Il ne semble plus utilisé actuellement en neuro-psychiatrie infantile.

Nous venons, dans ce second chapître, d'étudier 3 médicaments voisins, trois psychotoniques. Nous avons vu que leur action essentielle était une stimulation intellectuelle avec accroîssement des processus d'attention. Ils agissent peu sur l'humeur, à l'inverse des médicaments que nous envisagerons dans le chapître suivant.

C H A P I T R E III

LES THYMOANALEPTIQUES

GENERALITES ET CLASSIFICATION

Les thymoanaleptiques sont des médicaments qui agissent sur la sphère thymique, sur l'humeur, c'est en raison de cette action qu'on les réunit souvent, sous le terme d'anti-dépressifs.

Ce groupe comprend deux sortes de dérivés assez différents:

- l'Inipramine et le 7 162 R.P. d'une part dérivés de l'Imino-di-benzyl
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (M.A.O.)

Nous n'envisagerons ici que cette dernière série de médicaments, l'Inipramine et le 7 162 R.P. n'ayant jamais fait, à notre connaissance, l'objet d'essais cliniques chez les oligophrènes.

L'histoire des inhibiteurs de la M.A.O. commence en 1951 avec FOX qui fait la synthèse d'un nouveau médicament anti-tuberculeux dérivé de l'acide isonicotinique : l'Hydrazine 1, Isocotyl 2, Isopropyl ou Iproniazide, proche parent de l'Isoniazide. Ce nouveau produit fut rapidement abandonné par les phtisiologues en raison de ses effets stimulants sur le système nerveux central (les malades deviennent euphoriques et se croyaient guéris abandonnant prématurément le traitement). En revanche il intéressa les psychiatres. Pourtant, comme le fait observer Kline ; "en 1952, le plus urgent était d'obtenir des médicaments sédatifs et tranquillisants". C'est pourquoi il fallut attendre 1957 pour voir publier la première étude sur les effets de l'Iproniazide en clinique psychiatrique (LOOMER , SAUDNERS et KLINE).

Cette étude allait être à l'origine de deux séries de travaux.

- Sur le plan clinique, naissance d'une série de médicaments anti-dépressifs :

  l'Isocarboxazid (Marplan)
  Phénelzine (Nardil)
  Nialamide (Niamide)
  Phéniprazine (Catron)

- Sur le plan physiologique et biochimique, étude sur le mécanisme d'action de ces drogues. Tous ces médicaments ont en effet un point commun. Ils inhi-

bent une oxydure dont le rôle est la destruction des monoamines: catécholamines et sérotonine . Ces monoamines, et, plus particulièrement, la Sérotonine siègent dans le cerveau avec prédilection au niveau des structures qui président à l'intégration de la vie végétative et de la vie de relation. On observe une déviation du métabolisme de ces monoamines dans certains syndromes psychotiques, la mélancolie notamment. Par contre, les drogues inhibitrices de la M.A.O. augmentent le taux de sérotonine (à l'inverse de la réserpine). On sait l'intérêt que suscite la Sérotonine chez les biochimistes et les cliniciens, les mécanismes de son action restent hypothiques. Tout le monde admet néanmoins qu'elle se conduit comme un agent excitant cérébral. FOUKS et Coll. concluaient en 1957 : " La sérotonine paraît avoir une action élective sur les états d'inhibition, d'apathie, d'inertie ; en effet elle active le malade, entraîne la reprise d'une certaine activité pragmatique, améliore et stabilise le comportement, favorise le contact et entraîne l'euphorie..."

Il est frappant de noter la similitude de cette impression clinique et celle de nombreux expérimentateurs de l'Iproniazide.

Donc, si le mode d'action des inhibiteurs de la M.A.O. n'est pas encore entièrement clarifié, il est certain qu'ils entraînent une élévation du taux des amines cérébrales, la Réserpine ayant un effet inverse.

De ce groupe, très homogène, nous n'étudierons, ici, que trois médicaments éliminant la Phéniprazine et la Phenelzine.(Cette dernière a fait l'objet d'une communication récente de FOUKS). Nous rapporterons de façon détaillée les essais cliniques concernant le Marsilid et le Marplan et nous résumerons les données bibliographiques concernant le Niamide dont nous n'avons pas personnellement l'expérience.

o

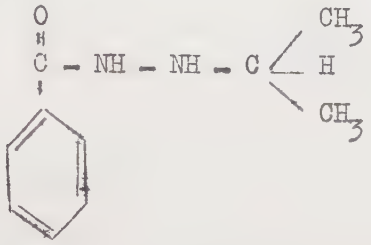
o o

L'IPRONIAZIDE (MARSILID Roche)

Nous avons relaté l'histoire de sa découverte dans les pages précédentes.

I AU POINT DE VUE CLINIQUE

Sa formule développée est la suivante :



II PROPRIETES PHARMACO-DYNAMIQUES

Toxicité

La dose léthale 50 est de 650 à 950 mgr/Kg. chez le chien, de 350 mgr/Kg. chez le rat.

L'administration continue de 5 mgr/Kg. chez le chien a été bien supportée pendant un mois. Avec des doses plus élevées de l'ordre de 20 mgr/Kg., on a eu une action sur l'appétit, la courbe de poids. On a parfois observé une anémie rapportée aux propriétés hémolytiques de la fraction hydrazine.

Des doses très élevées peuvent entraîner une surcharge graisseuse du foie.

Action enzymatique

In vivo, comme in vitro, l'Iproniazide est un inhibiteur puissant de la M.A.O.

Si on administre aux animaux du Marsilid, il y a une augmentation de la teneur du cerveau en sérotonine. Si de plus on administre aux animaux à côté du Marsilid les précurseurs chimiques des catecholamines et de la sérotonine (DOPA et 5 Hydroxytryptophane), l'élevation de celles-ci est bien plus marquée et en même

temps l'animal présente des signes d'excitation beaucoup plus intenses que lorsque le Marsilid ou les précurseurs ont été injectés seuls.

Le Marsilid a une action antagoniste de celle de la Réserpine qui diminue le taux de sérotonine cérébrale. Cette chute du taux de sérotonine, provoquée par la Réserpine, peut en effet être enrayée par l'ingestion préalable du Marsilid, qui de plus, annule et même inverse certains effets caractéristiques de la Réserpine : sédation motrice et hypothermie notamment. De même le Marsilid empêche chez la souris l'apparition caractéristique du "ptosis réserpinique" (PLETSCHER).

Enfin le Marsilid potentialise l'action hypnotique des barbituriques chez l'animal. Il semble que cet effet soit dû à une intervention du Marsilid dans le système enzymatique responsable de la dégradation de l'hypnotique et non d'une potentialisation cérébrale. PLETSCHER signale chez le lapin un renforcement de l'action hypothermisante du Largactil par l'Iproniazide .

III UTILISATION EN CLINIQUE HUMAINE

1) Indications thérapeutiques

- Depuis les premières publications de CRANE et KLINE, les très nombreux essais cliniques ont confirmé l'action élective quasi spécifique de l'Iproniazide dans les syndromes dépressifs.

L'effet n'est pas comparable à celui d'un stimulant psychomoteur. C'est l'humeur elle-même qui est changée radicalement. On note dans l'ensemble 70 % de réussites. Des études statistiques ont été faites dans le but de comparer l'action du Marsilid et celle de l'électro-chocs. Les résultats sont semblables quant au résultat final, mais le traitement psycho-thymoleptique est mieux accepté et mieux supporté par le malade. Un seul inconvénient a été noté : la lenteur relative de son action, laissant place aux risques de suicide.

- L'Iproniazide a été utilisé, également, chez les schizophrènes apragmatiques, indifférents. On a noté des progrès dans leur comportement dans le sens d'un meilleur contact, d'une activité plus grande, avec un goût plus marqué pour les soins corporels, une meilleure acceptation des aliments.

- Dans les cures de désintoxication, le Marsilid a été utilisé pour faciliter le sevrage.

- Dans les psychoses séniles enfin, dans la mesure où il n'y a pas d'atteintes circulatoire grave.

- Enfin citons son utilisation dans l'autisme de l'enfant, Nous y reviendrons.

2) Tolérance et effets secondaires

Effets secondaires psychiques : On a pu signaler l'apparition d'euphorie, d'hyper-activité psycho-motrice, d'insomnie, voire même d'inversion d'humeur dans les psychoses maniaco-dépressives.

Effets secondaires neurologiques: On a rencontré les effets suivants : paresthésie, fatigabilité musculaire, névrites, manifestations neuro-végétatives (à type de sécheresse de la bouche, mictions difficiles, impuissance sexuelle). Ces manifestations peuvent être combattues par la Prostigmine.

Effets cardio-vasculaires : Hypotension avec parfois vertiges, éblouissements, syncopes. - Ces manifestations sont plus fréquentes chez les hypertendus.

Effets hépatiques : Apparition d'ictères au cours des traitements au Marsilid. Jamais en tous cas d'ictères graves.

Associations médicamenteuses : Il convient d'être prudent et de se souvenir que le Marsilid potentialise les barbituriques et l'alcool,et qu'il peut être dangereux de l'associer à un hypotenseur.

I V UTILISATION EN NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE

FREEDMAN a publié en Juin 1958 un intéressant article "traitement des enfants autistes par le Marsilid".

Cette communication a trait à 14 enfants de 4 à 10 ans (10 garçons et 4 filles) caractérisés par leur autisme. Dans la plupart des cas il s'agissait d'autisme précoce de Kanner, pour quelques autres les troubles n'étaient apparus que plus tardivement, vers l'âge de deux ou 3 ans, dans tous les cas il existait une arriération mentale.

Les symptômes que présentaient ces enfants sont classés par FREEDMAN en 11 rubriques : conscience de la présence des autres enfants, des adultes, des objets ; activité motrice ; langage ; temps de réaction; anxiété; symptômes pathologiques ; troubles de l'affectivité; problème dans les rapports avec les autres enfants, avec les adultes.

En utilisant des doses allant de 0,5 mg/livre, à 2 mg/livre en cas de bonne tolérance, pendant 2 à 6 mois, cet auteur note une amélioration nette chez 7 enfants, moyenne dans 3 cas et nulle dans 4 cas.

Dans les cas où une amélioration a été signalée les progrès étaient les suivants :

- Augmentation de l'intérêt pour l'entourage
- Réponses aux ordres
- Consciense plus marquée d'abord des adultes ensuite des autres enfants.
- Amélioration nette du langage, surtout chez les enfants qui ne parlaient pas ou très peu
- Augmentation de l'activité motrice
- Les effets secondaires ont été minimes
- Instabilité motrice dans un cas ayant fait arrêter le traitement
- troubles du sommeil dans 3 cas.

Nous avons tenu à rapporter en détails cette communication de FREEDMAN car les essais cliniques s'en sont inspirés pour une large part.

V ESSAIS CLINIQUES DE L'IPRONIAZIDE CHEZ LES ENFANTS AUTISTES

1) Conditions générales

L'expérience que nous rapportons ici, s'est déroulée dans un service d'enfants arriérés, mais chez des enfants dont le comportement contrastait suffisamment avec celui des arriérés simples pour que l'on puisse les considérer comme des enfants autistes.

Il a été difficile d'apprécier s'il s'agissait de schizophrénie infantile, sauf pour les enfants des observations n°1 et 4. Da ns les autres cas il s'agit, pour certains, d'un syndrome consécutif à une carence émotionnelle du fait de placements successifs ou du milieu familial traumatisant, pour d'autres l'origine du syndrome n'a pu être déterminé exactement. Ce qui est certain, c'est que le comportement de tous les enfants choisis pour ces essais cliniques contrastait nettement avec celui dez oligophrènes syntones, à contact facile et qui n'ont pas de problèmes affectifs. Pour éviter la rigidité d'une classification nosographique toujours discutable et surtout sur le sujet très controversé de la schizophrénie infantile, nous avons rapporté dans chaque observation les symptômes qui permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un syndrome autistique.

Les enfants sont répartis par petits groupes où l'on essaye de créer une atmosphère familiale.

2) Conduite des cures

La posologie a été de 2 mgr/Kg de poids environ.

La durée moyenne du traitement a été de 2 mois, mais il faut noter que dans la plupart des cas il y a eu une interruption de 10 jours (correspondant aux vacances de Noël).

Association médicamenteuse

Enfin l'inconvénient majeur signalé par FREEDMAN étant l'apparition d'hyperactivité et de troubles du sommeil, tous les enfants ont reçu conjointement au Marsilid 50 mgr. de Lévomépromazine.

Voici le résumé des observations des 9 enfants traités au Marsilid.

Obs.n°1 - Agé de 6 ans.

- Diagnostic : arriération psychomotrice globale, vraisemblablement par schizophrénie infantile.

Hypotonie - Troubles vasomoteurs de la face - Pas d'acquisition du langage - Indifférence à l'adulte - Contact surtout avec les objets - Automanipulation corporelle - Ne comprend pas les ordres - De plus, crises d'anxiété au cours desquelles il se frappe la tête contre le lit.

Au début du traitement on note : N'a pas présenté de gros troubles de l'adaptation depuis son admission - recherche d'une façon spasmodique le contact de l'adulte en se serrant contre lui de façon extrêmement intense, puis le repoussant. Ignore les enfants qui l'entourent. A été capable de comprendre certains ordres - suit la discipline de l'infirmerie où il se trouve, va au pot - comportement avec les objets : sait faire trouner un ballon sur lui-même, d'une main, et le fait de façon stéréotypée.

L'alimentation, difficile au début, s'est améliorée en ce sens qu'il accepte d'une façon moins élective les différents plats, à condition qu'ils soient passés au mixeur.

- Poids : avant traitement : 14 Kg.600
  après traitement : 17 Kg.500

- Traitement antérieur : 100 mg. de Largactil le soir.

- Traitement : Marsilid 15 mg.par jour à partir du 27.11.1958 + 50 mg.de Nozinan le soir.
  30 mg.par jour à partir du 10.12.1958 + 50 mg.de Nozinan le soir.
  Interruption du 28.12.1958 au 8.1.1959.
  Arrêt définitif le 1.2.1959.

A la fin du traitement, l'enfant qui ne présentait plus d'ailleurs de refus d'alimentation mais qui se faisait nourrir, mange maintenant seul. Par ailleurs, joue avec le ballon de façon moins stéréotypée, le fait rebondir, le lance en l'air, mais n'accepte pas de jouer avec un autre enfant ou un adulte. Rit plus volontiers.

La suppression du traitement a déclenché l'apparition d'anxiété et de troubles du sommeil.

On rétablir le 4 Février 50 mgr. de Nozinan le soir.

CONCLUSION : Amélioration portant sur le fait qu'il mange maintenant seul et qu'il joue d'une façon moins stéréotypée. Pas de modification du contact ni du langage.
Anxiété et insomnie à la cessation du traitement dûes à l'effet retard du Marsilid.

Obs.n°2 - Agée de 11 ans $\frac{1}{2}$.

- Diagnostic : arriération mentale d'origine indéterminée, se manifestant par une absence d'acquisition du langage, un désintérêt à l'égard des objets et un léger retard du développement postural.

L'enfant a un Q.D. se situant aux environs de 15 mois.

Le 1. 2.1958, on note :

Apparemment bon contact avec l'adulte : souriante, se laisse embrasser et recherche les caresses. Aucune opposition ni rejet.

Semble contente d'être avec d'autres enfants, cependant pas de participation aux activités collectives mais est capable de lancer et de recevoir le ballon ; semble heureuse de jouer.

Aucun langage spontané. Par contre comprend les ordres simples, est capable de désigner certaines parties de son visage (ce qui correspondrait à un niveau d'environ 3 ans).

Enfin, mouvements continuels de torsion d'une main sur l'autre.

On peut considérer qu'il s'agit d'un enfant autistique :

1°) à cause de la non acquisition du langage en contraste avec la compréhension,

2°) à cause du caractère stéréotype et peut-être auto-érotique des manipulations des mains l'une par l'autre.

- Poids : avant le traitement : 23 Kg.500
après le traitement : 26 Kg.300

- Pas de traitement antérieur.

- Traitement : Marsilid : 27.11.1958 : 25 mg.par jour + 50 mg.de Nozinan le soir
10.12.1958 : 50 mg.par jour (jusqu'au 28.12.1958)
8.1. 1959 : reprise du traitement, à la même dose.
1.2. 1959 : arrêt du Marsilid.

6 Février 1959 : aucune amélioration dans le comportement pendant toute la durée du traitement, en particulier aucun essai de langage. Pas d'augmentation de l'intérêt pour l'entourage.

Cependant, on constate quelques jours après l'interruption du traitement que l'enfant -dit l'éducatrice- est plus éveillée, sans que l'on puisse spécifier à quel ordre d'activité cela s'attribue. Il est possible que ce soit dû à la suppression du Nozinan, le Marsilid continuant son action avec un certain retard.

On peut donc penser qu'il y avait surdosage en Nozinan pour cette enfant.

Pas d'incidents.

CONCLUSION : effet nul du traitement.
Possibilité d'un surdosage en Nozinan.

Obs.n°3 - Agée de 8 ans $\frac{1}{2}$.

- Diagnostic : arriération mentale globale - développement psychomoteur de 10 mois avec une avance nette du développement postural. Carence émotionnelle spécifique précoce. Placements successifs - enfant retirée à la famille par jugement du Tribunal. La participation affective est indiscutable dans l'étiologie du syndrome actuel.

Le 1.12.1958, on note :

Attitude ambivalente, mais à prédominance d'opposition et de refus dans le comportement avec l'adulte : accepte qu'on lui prenne la main doucement, mais se recule en gémissant si l'on s'approche du visage trop brutalement.
Ignore la présence des autres enfants.
Sourire très rare.
Pas de langage. Cependant chante parfois en prononçant les paroles, mais il ne s'agit nullement d'un langage de communication avec autrui.
Comportement très pauvre et stéréotypé avec les objets : s'amuse en faisant tomber les objets et en les ramassant, d'une façon incessante.

- Poids : avant le traitement : 19 Kg.900
  après le traitement : 24 Kg.500

- Pas de traitement antérieur.

- Traitement : Marsilid : 20 mg. par jour à partir du 27.11.1958 +
  50 mg.de Nozinan le soir
  40 mg. par jour à partir du 10.12.1958 +
  50 mg. de Nozinan le soir
  Arrêt du 28.12.1958 au 8.1.1959
  Reprise du traitement le 8.1.1959
  Arrêt définitif le 1.2.1959 .

5 Février 1959 : pendant le traitement on a noté une amélioration du contact avec l'adulte : se fait caresser, embrasser, recherche même le contact. Sourires plus fréquents - Dirait "papa" - Par contre, pas de manifestation du contact avec les autres enfants, pas d'amélioration du langage, pas de modification du comportement avec les objets.

Quelques jours après l'interruption du traitement, augmentation de l'instabilité (effet retard du Marsilid). On est obligé de formuler à nouveau 50 mg. de Nozinan.

CONCLUSION : Effet sur le comportement affectif avec l'adulte, nul sur celui avec les enfants. Peut-être début de déclenchement du langage ?

Obs.n°4 - Agée de 6 ans -

- Diagnostic : Tableau d'arriération mentale qui s'est développé progressivement à partir de l'âge de 14 ou 15 mois (schizophrénie infantile probable).

On note : ne s'est jamais intéressée à ce qui l'entoure, en particulier à ce qui est vivant, et manipulait les objets. Perte du langage acquis. Troubles du sommeil vers 22 mois et manifestations d'anxiété : se mord, se frappe la tête. L'anxiété et les comportements qu'elle provoquait ont disparu sous l'influence du traitement au Nozinan accompagné de chocs humides à l'Insuline.

Avant le traitement on note : attitude ambivalente avec l'adulte : recherche le contact d'adultes qu'elle connaît bien, mais souvent le repousse rapidement après s'être laissée embrasser. Ignore la présence d'autres enfants (ne participe aux jeux de son groupe que pour la ronde). Attitude stéréotypée avec les objets : les soulève et les laisse retomber; parfois cependant s'amuse spontanément, jamais sur ordre, avec des jouets simples de type Kijddicraft . Aucun langage.

- Poids : avant le traitement :
  après le traitement : 20 Kg.20

- Traitement antérieur : 50 mg. de Nozinan le soir
  1 Glipasol le matin.

- Traitement : Marsilid: 20 mg. par jour à partir du 28.11.1958 +
  50 mg.de Nozinan le soir
  40 mg. par jour à partir du 10.12.1958
  Interruption du 28.12.1959
  Reprise du traitement le 8.1.1959

  Arrêt du traitement le 14.1.1959
  50 mg. de Nozinan sont conservés.

4.2.1959. Aucune amélioration, ni dans le contact avec l'adulte, ni dans celui avec les autres enfants, ni avec les objets, ni de l'acquisition du langage.

5.2.1959. Excitée et anxieuse dans l'après-midi (possibilité d'effet retard du Marsilid). On ajoute 25 mg.de Nozinan le soir.

CONCLUSION : effet nul. -

Obs.n°5 - Agé de 6 ans $\frac{1}{2}$.

- Diagnostic : Arriération mentale globale en rapport au moins partiellement avec des phénomènes de carence émotionnelle spécifique du 1er.âge.

  Enfant de l'assistance.

  On avait noté en 1954 (Dr.Bourjade) :"L'état actuel et le comportement font penser qu'il y a actuellement un phénomène de régression de type affectif qui stoppe le développement. A noter que depuis sa naissance l'enfant en est à son 5ème milieu de vie. Essai de placement chez une nourrice "spécialement choisie".

  Le 11.6.1955 : pas d'amélioration du comportement et retour au Foyer des Pupilles .

  Le 1.12.1958 : très solitaire - aucune recherche de contact, ni avec l'adulte, ni avec d'autres enfants. Fuit le contact de l'adulte mais sans anxiété manifeste.

  Aucun langage - Pas de sourire.
  Désintérêt quant aux objets.

- Traitement antérieur : 75 mg. de Largactil.

- Poids : avant le traitement : 17 Kg.700
  après le traitement : 19 Kg.500

- Traitement : Marsilid : 20 mg. par jour à partir du 27.11.1958 +
  50 mg.de Nozinan le soir
  40 mg. par jour à partir du 10.12.1958 +
  50 mg.de Nozinan le soir
  Interruption du 28.12.1958 au 8.1.1959
  Reprise le 8.1.1959
  Arrêt du Marsilid le 1.2.1959

2.2.1959 : le seul changement observé est le fait que l'enfant accepte mieux, et par intermittence, la présence de l'adulte - rit quelquefois quand on s'occupe de lui.

4.2.1959 : Anxiété et agitation le soir (effet retard du Marsilid). On rétablit 50 mg. de Nozinan le soir.

CONCLUSION : Effet très léger du traitement qui peut assez bien être imputé au fait que l'enfant est dans un groupe à petit effectif.

Obs.n°6 - Agé de 9 ans.

- Diagnostic : arriération psycho-motrice globale - stéréotypies d'attitude - gémissements, anxiété, instabilité.

Se situe autour de 15 mois pour le développement postural, de 9 mois pour la coordination sensorio-motrice.
Pas de langage.

1.12.1958 : Sous l'influence du traitement (Nozinan), disparition du syndrome anxieux, amélioration du contact.

Le contact avec l'adulte est bien meilleur. Contact électif traduisant une préférence. Jalousie se manifestant par des gémissements lorsqu'on s'occupe électivement des autres enfants. Indifférence aux objets. Pas de langage.

- Traitement antérieur : Nozinan 50 mg.
  I Glipasol

- Poids : avant le traitement : 20 Kg.800
  après le traitement : 19 Kg.500

- Traitement : Marsilid : 28.11.1958 : 20 mg. par jour + 50 mg.de Nozinan le soir
  10.12.1958 : 40 mg. par jour + 50 mg.de Nozinan le soir

  Interruption du 24.12.1958 au 8.1.1959
  Reprise le 8.1.1959
  Arrêt définitif le 1.2.1959

5.2.1959 : Aucune modification du comportement pendant le cours du traitement. Quelques jours après la cessation du traitement l'enfant est plus éveillé (surdosage en Nozinan possible).

CONCLUSION : Effet nul. -

Obs.n° 7 - Agée de 7 ans.

- Diagnostic : arriération mentale avec un Q.D. de 43, néanmoins difficile à apprécier en raison du comportement de l'enfant.

Contact ambivalent avec l'adulte : tantôt le recherche, tantôt le fuit. Pas de contact avec les autres enfants.
Langage assez riche pour son niveau mental, mais il s'agit plus d'un langage autiste que d'un langage de communication ; fait des phrases pour elle-même, mais ne parle pas spontanément à quelqu'un, ou rarement. Bon contact avec les objets - Est susceptible d'exécuter des travaux d'un niveau nettement supérieur à celui du reste de son comportement. Plaisir manifeste à jouer avec les objets contrastant avec son indifférence lorsqu'il s'agit de jeux collectifs.

Par ailleurs, a présenté fréquemment des crises d'anxiété immotivée se manifestant par des cris et des hurlements ; cette anxiété avait été relativement contrôlée par 100 mg.de Nozinan.

- Poids : avant le traitement : 27 Kg.050
après le traitement : 27 Kg.500

- Traitement : Marsilid : 13/12/1958 : 25 mg.par jour ; toujours 100 mg.de Nozinan
6/1/ 1959 : 10 mg.par jour ; toujours 100 mg.de Nozinan

Arrêt le 31/1/1959.

6/1/1959 : On note : peu après la prescription du Marsilid, apparition d'une anxiété marquée se manifestant par des cris immotivés, un faciès inquiet, cela survenant au cours de la journée .

Après la suppression du Marsilid (dûe à un manque d'approvisionnement); arrêt de l'anxiété, mais difficultés de contact.

Le 6/1/1959 on rétablit le Marsilid à une dose moitié moindre.

A part cette apparition de l'anxiété, réduite par la diminution du Marsilid pas de changement notable dans le comportement. Néanmoins, le 10 Février, quelques temps après l'interruption du traitement, on note que l'enfant est de nouveau très autiste depuis quelques jours (contact beaucoup plus difficile avec l'adulte).

CONCLUSION : Réapparition d'une anxiété de type schizophrénique qui disparaît après réduction du Marsilid de moitié.

Pas de modification sensible ; cependant, quelque temps après l'interruption du traitement, le personnel trouve l'enfant plus autiste.

Obs.N°8 - Agé de 7 ans ½.

- Diagnostic : arriération mentale avec un Q.D. à 40, les épreuves de coordination sensorio-motrice étant nettement mieux réussies que les épreuves de sociabilité et de langage.
  Instabilité - Stéréotypie motrice.
  Ne recherche pas le contact humain. Est nettement opposé aux adultes du sexe masculin (pour les adultes du sexe féminin est peu caressant, mais ne fuit pas l'adulte).

  Dans le groupe, vie autistique : s'isole et participe difficilement aux activités collectives.

  Langage nettement moins développé que le reste du comportement.

  Goût et plaisir à manipuler les objets et bonne réussite dans cet ordre de choses.

- Traitement antérieur : 50 mg. de Nozinan le soir

- Poids : avant le traitement : 18 Kg.
  après le traitement : 18 Kg.500

- Traitement : 13.12.1958 : 20 mg. par jour - Nozinan
  (Marsilid) 31.1.1959 : Arrêt du Marsilid.

  La seule modification appréciable est celle d'un contact meilleur avec les adultes du sexe masculin qu'il ne fuit plus en gémissant comme au début et qu'il accepte sans cependant le rechercher.

CONCLUSION : Légère amélioration des contacts avec l'adulte .

Obs.n°9 - Agé de 7 ans.

- Diagnostic : arriération mentale avec Q.D. aux environs de 35-40, apprécié à une période où l'enfant était testable.

  A fait l'objet de placements successifs nombreux .
  Hérédo-éthylisme
  Hypotrophie staturale.

  Une soeur, oligophrène mais avec troubles graves de l'affectivité.

  Ce qui détermine la mise en route du traitement, c'est l'aspect autistiqu de l'enfant : pas de contact avec l'adulte, indifférence complète aux autr enfants - manipule les objets d'une façon stéréotypée, aucune participation à la vie collective. Pas de langage.

- Traitement antérieur : Nozinan 50 mg. le soir.

- Poids : avant le traitement : ?
  après le traitement : 19 Kg.500.

- Traitement : Marsilid : 13.12.1958 : 20 mg.par jour (Nozinan inchangé)
  31.1. 1959 : arrêt.

A la fin du traitement, meilleure acceptation de l'adulte, mais cependant avec une attitude ambivalente lorsqu'il est seul avec lui. Accepte parfois de s'amuser et même de réaliser une certaine activité coordonnée avec les objets. D'autre part, reste plus longtemps à une même occupation. Néanmoins est encore opposant et repousse parfois l'adulte. Toujours indifférent aux autres enfants. - Toujours pas de langage . -

CONCLUSION : Légère amélioration du contact avec l'adulte.

3) Analyse et critique des résultats :

Au total 9 enfants : 5 garçons et 4 filles, arriérés profonds, ont été mis à l'Iproniazide pendant 2 mois environ, à la dose de 2 mgr/Kg. L'âge des enfants allait de 6 ans à 11 ans $\frac{1}{2}$ (âge moyen 8 ans).

Les résultats ont été intéressants dans 4 cas (obs.n°1, 3, 8, 9) où la prise de produit a paru entraîner une certaine diminution de l'autisme, marqué par un meilleur contact avec l'adulte (Obs.n°3, 8 et 9). Dans l'observation n°1, l'enfant s'est mis à manger seul (signe de sociabilité pour Gessell). Nous voyons que,de toutes manières, même dans les cas retenus comme favorables, les résultats ont été très discrets.

Certains résultats sont discutables. C'est ainsi que dans les observations n°2 et 6, il semble y avoir une légère amélioration. Quelques jours après l'arrêt du traitement, ce qui peut correspondre à un effet retard du Marsilid, dont l'action bénéfique aurait été masquée en cours de traitement par le Nozinan associé.

Dans l'observation n°7, il n'y a pas eu d'amélioration nette au cours du traitement, mais quelques temps après son arrêt, on a trouvé l'enfant plus autiste ? - Résultat difficile à interpréter.

Enfin, dans l'observation n°6, des conditions nouvelles d'environnement ont pu intervenir.

Dans un cas il n'y a eu aucun effet (obs.n°9).

Dans l'ensemble le bilan apporté reste assez mince, en particulier alors que l'attention a été attirée spécialement sur le déclenchement du langage et son utilisation comme moyen de communication, aucun cas net ne peut être retenu. De même nous n'avons jamais noté d'amélioration du contact avec les autres enfants.

La tolérance a été bonne en dehors d'une certaine anxiété et de troubles du sommeil apparus dans 3 cas à l'arrêt du traitement Marsilid + Nozinan et interprétés comme un effet retard du Marsilid.

Dans un cas il y a eu réapparition d'une anxiété de type schizophrénique qui a disparu à la diminution de la dose de Marsilid (de 25 à 10 mgr.)

Dans tous les cas, l'état général est demeuré excellent, Il n'y a jamais eu de complications neurologiques ni cardio-vasculaires et l'augmentation de poids a été manifeste.

Critique des résultats.

Notre étude n'a porté que sur un effectif très réduit. D'autre part il s'agissait d'enfants de niveau très bas (niveau de l'imbécillité) ce qui ne nous a pas permis de tester le quotient de développement.

Le traitement a été relativement court (à peine 2 mois) alors que FREEDMAN va jusqu'à 6 mois.

Enfin, l'adjonction systématique de 50 mg. de Nozinan a pu, dans un certain nombre de cas, perturber les résultats : cette posologie a peut-être été trop élevée et a pu cacher les effets bénéfiques du Marsilid, ce que semblent prouver les cas d'amélioration relevées après arrêt du traitement.

Conclusions

L'Iproniazide, thymo-analeptique inhibiteur de la M.A.O., a été utilisé à la dose de 2 mgr/Kg. pendant 2 mois chez 9 enfants autistes. Dans 4 cas on a noté une légère amélioration du contact. Dans tous les cas il y a eu une augmentation de l'appétit et une prise de poids. L'effet retard de l'Iproniazide a été net. La tolérance a été bonne. L'apparition de complications telles qu'anxiété et insomnie avaient été prévenues par la Lévomépromazine (50 mgr) associée.

o

o o

ISOCARBOXAZID (MARPLAN)

I PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

L'Isocarboxazid ou Marplan est le 1 Benzyl 2 (5 Méthyl-3 (Isocarbonyl) hydrazine.

Il se présente sous forme d'une substance blanche, cristalline, sans odeur, difficilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

II AU POINT DE VUE PHARMACO-DYNAMIQUE

1) TOXICITE

Toxicité aiguë. Chez la souris, la dose léthale 50 per os est de 193 mg. alors qu'elle était de 963 mgr. pour l'Iproniazide, donc toxicité bien plus grande. Des convulsions sont observées chez l'animal aux doses toxiques.

Toxicité subaiguë. La toxicité subaiguë a été étudiée chez des lapins recevant pendant 30 jours 5 mg/Kg. en injection sous cutanée de Marplan. Les animaux présentent alors une agressivité très importante, encore accrue si on double la dose quotidienne. Il y a alors de plus une chute de poids considérable, à la dose quotidienne de 15 mgr/Kg. Les animaux meurent au 24ème jour des essais.

Toxicité chronique. La toxicité chronique a été étudiée sur des animaux mâles. A la dose de 2,5 mg/Kg. pendant 26 semaines, il n'y a aucune intolérance, aucun retard de croissance; à 10 mgr/Kg. la croissance par contre est nettement inhibée.

Chez le rat, l'Isocarboxazid donne une légère aggravation des accidents hépatiques engendrés par le tétrachlorure de carbone, sans lésions caractéristiques.

2) ACTION ENZYMATIQUE

Inhibition de la M.A.O. Le Marplan est un puissant inhibiteur de la M.A.O. Cette action, in vitro, est 6 fois plus importante que celle réalisée par l'Iproniazide.

Effets sur le système nerveux central

L'Isocarboxazid provoque une potentialisation des effets du 5-hydroxy-tryptophane (5 H.T.P.) précurseur direct de la Sérotonine. Cette action est 8 fois plus forte que celle de l'Iproniazide. Elle est aussi retardée.

Quant à la potentialisation des effets excitants de la di-hydroxy-phényl-alanine (ou D.O.P.A.) elle est 20 fois supérieure à celle que provoque l'Iproniazide.

Le ptosis réserpinique est obtenu avec le Marplan comme avec l'Iproniazide, mais à des doses 7 fois moins fortes.

3) AUTRES ACTIONS

L'activité motrice du rat mesuré par le système de la cage tournante n'est pas accrue par l'administration sous-cutanée de 80 mgr/Kg.

L'influence du Marplan sur l'action des hypnotiques est la même que celle du Marsilid (potentialisation du pentobarbital).

L'action sur la tension artérielle a été étudiée chez le chien anesthésié au Nembutal. Il n'y a pas de modification de la T.A. après l'injection de 4 mg/Kg. de Marplan .

Influence sur la prise de nourriture :

La quantité de nourriture ingérée dans une journée par des rats blancs soumis au Marplan a été comparée à celle d'un groupe témoin. Il faut une dose de 20 mg/Kg. sous cutané pour diminuer de moitié la quantité de nourriture ingérée.

Il semble s'agir expérimentalement chez l'animal d'un produit très voisin de l'Iproniazide mais beaucoup plus actif. La toxicité paraît supérieure à celle du Marsilid.

III EN CLINIQUE HUMAINE

Les premières publications concernant le Marplan ont été présentées par les auteurs américains.

ALEXANDER & LIPSETT entre 1958 et 1959 ont publié une série d'observations concernant l'expérimentation des inhibiteurs de la M.A.O. sur les réflexes conditionnés chez l'homme et plus particulièrement sur le réflexe psychogalvanic qui est diminué par le Marplan comme par l'Iproniazide et le Niamide, aux doses employées en clinique.

Les essais cliniques se sont poursuivis en même temps que les recherches expérimentales.

En France les travaux les plus importants sont ceux de FOURNIOL, BOITELLE; RISER et Coll. ont fait en 1960 à Lille une communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française.

GUYOTAT et Coll. ont publié à Lyon en 1960 les résultats d'essais thérapeutiques poursuivis chez 89 malades. La posologie utilisée chez l'adulte a été en moyenne de 50 mgr/Jour (comprimés à 10 mgr.) mais des résultats ont été obtenus avec des doses uniformes de 30 mgr. Certains auteurs sont allés jusqu'à 75 et 100 mg/jour.

Les effets se font sentir au bout de 10 jours environ.

Le Marplan a été utilisé dans les syndromes mélancoliques même: graves, de bons résultats ont été obtenus et varient suivant les auteurs de 50 à 60 %.

De bons résultats ont été obtenus dans les dépressions névrotiques, dans les états dépressifs des alcooliques.

Les mêmes résultats qu'avec le Marsilid ont été obtenus chez les schizophrènes passifs ou apragmatiques, mais possibilité de déclenchement de bouffées délirantes, de réactions anxieuses ou agressives.

La tolérance a été bonne, meilleure en tous cas qu'avec l'Iproniazide. Quelques phénomènes d'hypotension ont été signalés mais bien moins fréquents qu'avec le Marsilid. L'asthénie sexuelle assez fréquente avec l'Iproniazide, est parfois remplacée par une augmentation de la libido. Un seul cas de complication hépatique bénigne a été signalé tout récemment (Benack). Mr.GUYOTAT a fait pratiquer chez 34 malades chaque semaine des dosages de transaminase sérique sans constater la moindre variation.

I V L'UTILISATION DE L'ISOCARBOXAZID EN NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE

CARTER a publié en octobre 1960 les résultats d'un travail portant sur 116 malades oligophrènes, dont 50 épileptiques.

L'âge de ces malades variait de 5 à 54 ans. CARTER signale que presque tous étaient maigres, se nourrissaient avec difficulté. D'autre part ces malades avaient été choisis en raison de leur indifférence à l'environnement.

On s'est efforcé d'apprécier chez ces malades :

les modifications de l'appétit
les gains éventuels de poids
les modifications du comportement
le contact avec l'environnement

La dose quotidienne était de 10 à 30 mgr.pendant 5 à 7 mois.

Le poids fut augmenté dans 70 % des cas avec chez tous les malades accroîssement de l'appétit de façon suffisamment nette pour faire disparaître "les problèmes de nourriture".

Les malades devinrent plus actifs, plus coopérants, plus sociables.

Dans 5 cas seulement sur 50 épileptiques, il y eut un accroîssement des crises.

Aucun effet secondaire n'a été noté (ni agitation, ni réactions neurologiques telles que spasmes ou rigidité).

Cet auteur conclue à l'intérêt du Marplan dans le traitement de l'arriération mentale pour essayer non plus seulement de "contrôler ces malades, mais encore de les faire progresser". Il ajoute qu'il avait chez ces mêmes malades obtenu des résultats intéressants avec le Marsilid mais la tolérance avait été bien moins satisfaisante.

V ESSAIS THERAPEUTIQUES AVEC LE MARPLAN

Sur des enfants atteints d'arriération mentale avec une inhibition surajoutée.

1- Conditions générales des essais

L'expérience que nous rapportons ici s'est déroulée dans un service d'enfants débiles moyens et profonds, fréquentant un jardin d'enfants ou une classe de perfectionnement. Les conditions d'environnement sont celles que nous avons décrites à propos du Lidépran.

16 enfants ont été mis au Marplan.

Ces enfants ont été choisis, parmi les autres de niveau semblable, parce qu'ils paraissaient spécialement inhibés. L'origine de cette inhibition étant d'ailleurs variable : perturbations affectives graves dans la plupart des cas, troubles nettement schizophréniques dans d'autres.

2 - Conduite des cures

Posologie : les comprimés de Marplan sont dosés à 10 mgr. Dans l'ensemble la posologie quotidienne a été de 20 mg. le matin. Dans un cas nous avons donné 30 mg. dans les 5 premières observations cette dose n'était administrée que 4 jours par semaine.

Durée du traitement : la durée du traitement a varié de 1 à 3 mois. Pour 8 enfants le traitement a été poursuivi ultérieurement mais à une posologie plus ... réduite (2 comprimés par semaine).

Association médicamenteuse

Dans un certain nombre de cas nous avons associé au Marplan un traitement neuroleptique, Nozinan, Melleril ou Témentil. Nous l'avons précisé dans chaque observation.

3 - Observations :

Obs.n°1 - Agé de 8 ans $\frac{1}{2}$ Poids : 24.900 Kg.

- Diagnostic : arriération mentale d'origine indéterminée, avec éléments d'inhibition.
- Médicament utilisé : Marplan : 2 comprimés par jour pendant 4 semaines (4 jours par semaine)

Admis le 21 Avril 1959

Arriération mentale manifeste d'origine indéterminée. Retard psychomoteur dans le développement : parole à 4 ans, propreté à 6 ans.

Le niveau n'avait pu être apprécié à l'admission en raison de son négativisme.

L'adaptation a été très difficile au Centre. L'enfant restait extrêmement perturbé et anxieux, ne s'épanouissant qu'au moment du départ en permission. S'est épanoui progressivement, mais demeure inhibé dans les situations particulières. N'est bien adapté que dans le milieu du groupe du jardin d'enfants.

N'a pas eu de traitement depuis son admission.

24.5.1960 : Au Brunet-Lézine, réussit toutes les épreuves de 3 ans,
et 3 épreuves de 4 ans.

Au Terman, même niveau.

Obs.N°2 - Agée de 7 ans - Poids : 16.900 Kg.

- Diagnostic : arriération mentale par encéphalopathie post toxicosique, avec inhibition.

- Médicament utilisé : Marplan : 2 comprimés par jour pendant 4 semaines (4 jours par semaine)

Admise le 31.10.1958.

Arriération mentale évidente avec une grosse participation affective.

Impossibilité de pratiquer un test - crise d'anxiété dès qu'elle est séparée de l'éducatrice.

On pense à un élément d'hospitalisme étant donné ses placements successifs.

L'arriération mentale serait séquellaire d'une toxicose datant de l'âge de 5 mois, accompagnée de crises convulsives.

S'est adaptée très progressivement au service. Conserve un contact difficile avec les autres enfants, meilleur avec l'adulte.

En Novembre 1958, réussissait l'ensemble des épreuves de 15 mois,
7 épreuves de 18 mois,
4 épreuves de 21 mois et
1 seule épreuve de 24 mois.

A fait l'objet d'essai de traitement au 8 228 R.P. qui a déclenché une auto-agressivité. On a rajouté du Nozinan qui a supprimé l'auto-agressivité mais qui n'a pas amélioré le comportement.

Après arrêt du 8 228 R.P. (traitement poursuivi pendant 3 mois, du 29.10.1959 au 14.2.1960), semble un peu plus éveillée, mais reste toujours aussi inactive au jardin d'enfants.

17.5.1960 : avait amélioré son score antérieur en ce sens qu'elle réussissait toutes les épreuves de 24 mois, mais n'en réussissait aucune de 30 mois.

Obs.n°3 - Agé de 12 ans - Poids : 31.800 Kg.

- Diagnostic : arriération mentale par mongolisme, avec inhibition.

- Médicament utilisé :Marplan : 2 comprinés par jour, pendant 4 semaines, (4 jours par semaine)

Mongolisme bien caractérisé .

Est hospitalisé dans le service depuis Octobre 1958.

Se situait, en Décembre 1958, avec un niveau mental de 30 mois et 2 épreuves réussies à 3 ans .

Depuis son admission, assez bonne adaptation, mais avec des éléments de difficultés de contact social : parle peu, mimique assez pauvre. Est assez appliqué dans l'ensemble. Cependant s'épanouit dans le groupe depuis peu : peut tenir quelques conversations, a ccepte mieux la séparation du milieu familial.

24.5.1960 :

A peu progressé depuis Décembre 1958.

Réussit seulement 1 épreuve de plus à 3 ans
et 1 épreuve de plus à 4 ans

soit une amélioration de 4 mois en 18 mois, ce que l'on pouvait attendre étant donné son Q.I. initial à 0.25.

Pas de traitement actuellement. A eu de l'acide glutamique sans effet.

Obs.n°4 - Agé de 15 ans - Poids : 37.500 Kg.

- Diagnostic : arriération mentale

- Médicament utilisé : Marplan : 2 comprinés par jour pendant 4 semaines (4 jours par semaine)

A été admis le 19.8.1952 avec une arriération mentale profonde accompagnée d'un retard psycho-moteur considérable : hypertonie,équilibre médiocre.

Depuis son admission, a pu participer aux activités de rééducation, mais s'est toujours montré extrêmement hypertonique, de contact difficile, tendu et crispé à chaque approche de l'adulte .

L'appréciation du niveau, en Septembre 1958, montrait un Q.I. de 26 avec un âge mental de 3 ans ½ au Terman, et sensiblement le même au Brunet-Lézine.

Aucune modification du niveau le 16.5.1960. La copie de la figure complexe est un peu meilleure. Le dessin du bonhomme montre une figure curieuse, avec dessin de la tête, des yeux, du nez et de la bouche, mais avec un corps rudimentaire, sans membres inférieurs et 2 ébauches de bras.

- Traitement antérieur au 8 228 R.P. sans grand résultat.

Obs.n°5 Agé de 9 ans - Poids : 18.400 Kg.

- Diagnostic : mongolisme typique.

- Médicament utilisé : Marplan : 2 comprimés par jour, pendant 4 semaines, (4 jours par semaine)

Admission en Novembre 1958.

- Réussit les épreuves de 15 mois
  4 épreuves de 18 mois
  2 épreuves de 21 mois
  2 épreuves de 24 mois
  et 1 épreuve de 30 mois.

Le comportement depuis son admission se caractérise par une inhibition assez marquée. Acceptation passive de son placement. Enfant assez souriant mais très réticent à toute activité du type jardin d'enfants.

Le niveau mental apprécié le 17.5.1960 ne montre pas de changement. Il réussit seulement 1 épreuve supplémentaire de 18 mois.

Il s'agit d'une arriération mentale profonde avec inhibition qui semble plafonner depuis 1 an.

- Pas de traitement antérieur.

Obs.N°6 - Agé de 13 ans - Poids : 29.500 Kg.

- Diagnostic : débilité mentale
- méningite tuberculeuse à l'âge de 15 mois
- dernier niveau le 26.5.1959 : Q.I. de 56 à l'échelle verbale du W.I.S.C.
  de 80 à l'échelle de performance WISC

- Grosse inhibition psychomotrice surajoutée.
- Perturbations affectives importantes aux tests de projection.

- Marplan : 2 comprimés par jour du 8.11.1960 au 31.1.1961

30.1.1961. Desinhibition manifeste : rapports bien plus ouverts avec ses camarades et surtout avec l'adulte - progrès lents mais nets en milieu scolaire.

Par contre, apparition de troubles graves du comportement : colères très violentes, incontrôlables dont il dit lui-même que ce n'est pas de sa faute. Troubles du sommeil et cauchemars angoissants.

Arrêt du Marplan.

15.2.1961.: se trouve mieux mais n'a pas encore retrouvé le sommeil malgré 1 Melleril 10

Disparition des colères.

20.2.1961. En résumé : desinhibition.
Amélioration du contact, mais apparition de décharges agressives très graves et de troubles du sommeil qui ne permettent pas la persistance du traitement.

13.6.1961. (Complément d'observation)
On n'a pas repris le Marplan depuis le 31.1.1961
On note fin février la disparition des colères ; cependant le 13 Mars on signale "travaille moins bien depuis qu'il n'est plus au Marplan"; de même le 8 Mai : "ne travaille plus comme auparavant".

Q.I. pratiqué le 23.5.1961 = 63 au B.S.R.

Par ailleurs, au cours du test, on note : "soins inhibé, attention meilleure, est capable de compter à l'envers."

EN CONCLUSION ; l'effet bénéfique du Marplan a cessé environ 1 mois après l'arrêt du traitement. Néanmoins l'ensemble de l'expérimentation s'est marqué par une amélioration du quotient intellectuel.

Obs.n°7 - Agé de 9 ans - Poids : 29 Kg.

- Diagnostic : schizophrénie infantile à forme oligophrénique

Q.I. de 76 au B.S.R. en Octobre 1960

Aux tests de projection ; frustratkon ancienne à laquelle il réagit par le repli sur sci. Anxiété latente.

- Marplan : à partir du 8.11.1960 : 1 compriné, puis 2 et enfin 3 du 10.1. au 17.1.1961 où il est ramené à 1 compriné.

- Association de Nozinan de 100 à 150 mg. médicament déjà donné antérieurement pour l'anxiété schizophrénique.

Du 25.11. au 1.12.1960 : légère amélioration.

17.1.1961 :ne fait toujours rien en classe. Toujours dans un état de rêverie, aussi bien dans le groupe qu'en classe.

2.2.1961 :troubles du sommeil.

20.2.1961 : CONCLUSION : inefficacité du produit.

Pas d'aggravation.

13.6.1961 :(Complément d'observation)

On n'a pas repris le Marplan depuis le 6.2.1961
Le Nozinan a été abaissé à 75 mg. le 20.2.1961

Le 27.2.1961 on note : "travaille de nouveau en classe ; en général comportement plus adapté dans le groupe".

Test pratiqué le 23.5.1961 = 82 au B.S.R. alors qu'il était de 76 au 1er.examen, soit un gain de 6 points.

Au cours du test on note : "capable de plus d'attention, meilleure compréhension, n'a plus de réponses centrées sur son anxiété."

EN CONCLUSION : en fait la diminution de la dose de Nozinan associé à permis une meilleure adaptation en classe et l'ensemble de la période de traitement a montré un bénéfice de 6 points du Q.I.

Obs. n°8 - Agé de 10 ans - Poids : 28 Kg.

- Diagnostic : débilité mentale profonde

- Q.D. de 28 environ en Novembre 1958

- Inhibition psychomotrice marquée. Pas de contact avec l'adulte. Contact très limité avec ses camarades qui en général se manifeste sur le mode agressif: griffe et mord. Ne participe pas à la vie du groupe.

- Le 12.1.1961 on note : Vit continuellement dans la crainte. Si on s'approche de lui, il se voile le visage avec le bras. Il cligne très souvent des yeux. Il vit souvent en dehors de l'activité du moment.

Marplan : du 13.1.1961 au 8.2.1961 : 2 comprinés par jour.
associé à 1 MELLERIL 10 le soir.

8.2.1961 : est actuellement beaucoup plus ouvert. N'a plus d'attitude de crainte. S'extériorise volontiers. La levée de l'inhibition est manifeste. Par contre, des inconvénients sont apparus : en particulier l'enfant redevient agressif, s'attaque à ses camarades et les griffe.

20.2.1961 : En résumé : suppression de l'inhibition, mais au prix de la réapparition de troubles du comportement à tendance agressive, malgré l'association de 1 MELLERIL 10.

Q.D. le 8.12.1960 : 25

13.6.1961 : (complément d'observation)

Cessation du Marplan du 8.2. au 20.4.1961 - puis reprise à raison de 2 comprinés par semaine du 20.4.1961 au 30.5.1961.

Pendant la période de cessation du Marplan, les troubles du comportement notés milieu février avaient diminué nettement en Mars, mais ont repris au milieu d'avril. Par ailleurs, amélioration du comportement scolaire noté courant Mars. Meilleur comportement pendant la période qui a marqué la reprise du Marplan.

Le test pratiqué le 9.5.1961 montre un Q.D. de 27 au Brunet-Lézine, soit un gain de 2 points.

Au cours du test, on note "Plus calme, n'est plus agressif, mais s'intéresse difficilement."

EN CONCLUSION : la cessation du Marplan n'a que partiellement fait régresser les troubles du comportement. L'ensemble de la cure s'est soldé par un bénéfice léger de 2 points au quotient de développement.

Obs.n°9 - Agé de 11 ans - Poids : 31 Kg.600.

- Diagnostic : débilité mentale avec éléments d'inhibition très marqués.

Le 8.11.1960 - Quotient de performance = 68
Quotient verbal = moins de 45
Total = 48
} au W.I.S.C.

A eu une amélioration spontanée du comportement au début de l'année 1960; le contact était bon avec les autres enfants et avec l'éducatrice, l'agressivité normale, ne se montrait plus apragmatique, dans la vie quotidienne faisait preuve de beaucoup d'initiative.

Puis réapparition du comportement à l'admission et en avril 1960, on notait : aspect d'apathie et d'inertie considérable. L'interrogatoire est pratiquement impossible en raison d'une approbativité continuelle. Absence de sourire. Donne de nouveau l'impression d'une inhibition émotive à forme stuporeuse.

De nouveau, amélioration du comportement en septembre 1960.

Marplan : à partir du 8.11.1960 : 2 comprimés, puis diminution à 1 comprimé à partir du 15.2.1961.

A été associé à 50 mg. de Nozinan.

18.1.1961 : fournit toujours un très bon travail mais reste d'une agressivité incroyable.

15.2.1961 : persistance de l'amélioration du travail. Susceptibilité extrême. N'accepte absolument pas le contact des autres, réagit avec violence. Hypersensibilité à toute critique.

20.2.1961 : En résumé, desinhibition dans le comportement habituel et surtout amélioration du travail au jardin d'enfants.

Par contre, agressivité plus marquée.

N'a pas été testé à nouveau.

13.6.1961 : (Complément d'observation)

A partir du 15.2.1961, diminution du Marplan à 1 compriné, puis à partir du 23.2.1961, le Marplan n'est donné qu'à raison de 2 comprimés par semaine. Néanmoins, en raison de l'excitation, on est obligé d'ajouter 20 mg.de Témentil .

En Mars et Mai 1961, on note une amélioration du comportement, diminution de l'agressivité et progrès dans les travaux manuels.

Appréciation du Q.I. le 17.5.1961.

Quotient de performance :	75	au W.I.S.C.
Quotient verbal	47	
Total	57	

soit une amélioration de 9 points au quotient total.

On note à l'appréciation du test : "surmonte mieux l'inhibition mais préfère toujours montrer plutôt que parler. A toujours l'air d'être dans un autre monde même quand il réussit une épreuve. A besoin d'un matériel palpable".

EN CONCLUSION : la diminution du Marplan a permis une amélioration des troubles du comportement provoqués par une prescription sans doute trop prolongée.

L'ensemble de la cure a entraîné un bénéfice net du quotient intellectuel avec prédominance sur les épreuves de performance.

Obs. n°10 – Agée de 9 ans ½ – Poids : 25 Kg.500 .

– Diagnostic : débilité mentale
Q.I. de 48 au B.S.R. le 10.11.1960

Inhibition surajoutée : contact qui s'établit difficilement. Ne parle pas spontanément – désintérêt quant aux activités du groupe, ne joue pas spontanément.

Marplan : à partir du 29.11.1960 : 2 comprimés par jour. associé à 50 mg. de Nozinan

5.1.1961 : beaucoup plus ouverte, mais fait des grimaces, tourne les yeux, fait bouger ses mains. Affectieuse envers l'éducatrice.

12.1.1961: n'est plus passive lorsque ses camarades l'ennuient : se défend énergiquement.

2.2.1961: toujours agressive avec ses camarades. Accepte mal les réprimandes. S'intéresse aux objets – demande à ce qu'on lui apprenne les couleurs.

13.6.1861 : (Complément d'observation)
Depuis le 23 février 1961, le Marplan est donné à raison de 2 comprimés par semaine.

A partir de cette date, on ne note plus de troubles du comportement.

Le test pratiqué le 9.5.1961 montre un Q.I. de 53, soit un gain de 5 points. Pendant la passation du test on note : " bien meilleur contact, plus de blocage, mais la compréhension reste faible".

Le Marplan est arrêté le 30.5.1961.

EN CONCLUSION : action bénéfique du produit. Les troubles du comportement qui étaient en rapport avec une prescription un peu trop prolongée à la dose nécessaire ont cessé lorsqu'on est revenu à une meilleure prescription.

Obs.n°11 – Agée de 12 ans – Poids : 32 Kg.

– Diagnostic : débilité mentale

Q.I. de 46 au B.S.R. le 22.10.1960

Inhibition surajoutée : pas de contact avec l'adulte – contact très réduit avec ses camarades. Travail scolaire très réduit. Enfant passive.

Marplan : à partir du 8.11.1960 : 1 comprimé, puis 2 comprimés par jour.

17.11.1960 : Devient très dégourdie par rapport au passé. Il lui arrive même de répondre et de chahuter.

9.12.1960 : Très souriante, prend de légères initiatives, réclame d'elle-même des responsabilités.

13.6.1961 : (Complément d'observation)

A partir du 24.2.1961, le Marplan est donné à raison de 2 comprimés par semaine. On ne note plus de troubles du comportement.

Le Q.I. apprécié le 24.5.1961 est de 50, soit une amélioration de 4 points

On note également : "moins inhibée, réalise le losange ; ne comprend toujours pas certains mots ou les transforme par inattention".

EN CONCLUSION : Action de deshinibition très nette. Amélioration du comportement social. Amélioration du travail et accélération du développement intellectuel.

Obs. N°12 - Agé de 8 ans - Poids : 22 Kg.500.

- Diagnostic : débilité mentale profonde.

Q.D. de 37 le 4.1.1961

Inhibition psychomotrice surajoutée - contact très difficile avec l'adulte - ne parle spontanément qu'à quelques adultes. Réactions presque stuporeuses dans des situations émotionnelles, notamment lorsqu'il vient au bureau.

Marplan : à partir du 6.1.1961 - 1 comprimé, puis 2 comprimés par jour, associé à $\frac{1}{2}$ Nozinan à 25 mg., lequel est suppriné le 3.2.1961.

2.2.1961: persistance de l'inhibition. Inégalité du contact. S'amuse avec ses mains.

16.2.1961 :très bonne semaine : souriant - amélioration du contact pratique : lace ses chaussures, boutonne sa chemise, prend de l'initiative à faire de petits travaux.

13.6.1961 : (Complément d'observation)

A dater du 24.2.1961, le Marplan est donné à raison de 2 comprimés par semaine.

On note en Avril que l'inhibition en présence d'étrangers persiste, mais bonne adaptation dans le groupe.

Quotient apprécié le 10.5.1961 = 41, soit un gain de 4 points.

On note pendant la passation du test : "capable de plus d'attention, ne parle plus tout le temps de sa Maman".

Arrêt du Marplan le 30.5.1961

EN CONCLUSION : action bénéfique du traitement, accélération du développement intellectuel et meilleur contact social.

Obs.n°13 - Agé de 11 ans - Poids : 29 Kg.

- Diagnostic : débilité mentale

Le 21.11.1960 : Quotient de performance : 64
Quotient verbal : 51
Total = 53
} au W.I.S.C.

Inhibition vraisemblablement par séquelle d'un processus schizophrénique. Etat de rêverie - Stéréotypies motrices.

Marplan : à partir du 12.1.1961 = 2 comprimés par jour.

18.1.1961 : s'intéresse davantage aux activités. Reproduit avec facilité les figures dessinées au tableau.

13.6.1961 :(Complément d'observation)

A partir du 24.2.1961, le Marplan est donné à raison de 2 comprimés par semaine.

Le 17.5.1961 - Quotient de performance : 68
Quotient verbal : 60
Total = 60
} au W.I.S.C.

Soit une amélioration de 7 points au total et une action un peu plus marquée sur l'accélération du quotient verbal.

On note pendant la passation du test : "capable de plus d'effort - gros progrès en langage, mais quand l'épreuve ne l'intéresse pas, ne fait aucun effort - ne peut compter sans un support concrêt."

EN CONCLUSION : action nettement bénéfique du produit. Amélioration du niveau de développement intellectuel, sans troubles du comportement.

Obs.n°14 - Agé de 10 ans - Poids : 33,500 Kg.

- Diagnostic : arriération mentale avec troubles graves du comportement de type schizophrénique.

A fait un séjour antérieur au cours duquel il s'était montré très autiste, avec auto-agressivité. Sous l'influence du Nozinan, l'auto-agressivité avait disparu, de même que l'inhibition, mais était apparu un comportement hétéro-agressif qui avait disparu peu à peu -le contact s'était montré bon.

Re-admis en Avril 1960 : très agressif, clastique et autiste - masturbation intense.

Du 13.6.1960 au 27.6.1960 : Taractan (3 comprimés, puis 6 comprimés) sans résultat.

Marplan : Du 13.9.1960 au 17.11.1960 : 3 comprimés par jour.

Associé à 100 mg. de Nozinan.

Du 17.11.1960 au 2.12.1960 : Marplan : 2 comprimés -toujours associé à 100 mg. de Nozinan.

Au début, amélioration du contact.

Le 19.10.1960, semble plus épanoui, mange mieux, cherche à jouer avec ses camarades. Mais assez rapidement réapparition de l'anxiété et de l'agressivité.

Le 16.11.1960, se roule par terre, lance ses souliers sur le toit, est très anxieux ; dans la cour, embête continuellement ses camarades.

Le 24.11.1960 : depuis la suppression de 1 comprimé de Marplan, dort mieux.

1 mois après l'arrêt du traitement : est de plus en plus anxieux - déchire son tablier, n'accepte plus qu'on l'approche, tout cela malgré la continuation du Nozinan et même une augmentation de la dose : 150 mg. au lieu de 100.

EN CONCLUSION : Il semble y avoir eu une amélioration du contact et une desinhibition au début du traitement. Mais très rapidement, réapparition de troubles graves du comportement de type agressif, et troubles du sommeil.

13.6.1961 : (Complément d'observation)

N'a plus de Marplan depuis le 2.12.1960

Les troubles du comportement persistent. Cependant aux épreuves , on note:"beaucoup plus calme, ne paraît plus anxieux, s'amuse seul,parle un peu, reste dans son monde".

Il n'est pas possible de tirer de conclusion de cet essai.

Obs.n°15 - Agé de 12 ans - Poids : 34 Kg.

- Diagnostic : débilité mentale avec retard du développement de la première enfance.- Débilité motrice associée - Inhibition marquée.

- Au début du séjour, amélioration du comportement par un traitement antérieur au Lidépran.

Se présentait au début du traitement avec une espèce d'agitation hypomaniaque à base d'anxiété. Bonne adaptation au groupe. Enfant serviable par besoin de protection .

- Quotient au départ : 59 au B.S.R.

Marplan : 20 mg.par jour du 8.11.1960 au 24.2.1961
puis 2 comprimés par semaine à partir du 24.2.1961

Pas de troubles du comportement.
A travaillé régulièrement pendant toute l'année.

On note seulement courant mars une période de diminution du travail.

-Niveau apprécié le 23.5.1961 au B.S.R. : 60
Soit un gain de 1 point .

On note simplement : "capable de plus d'attention"

EN CONCLUSION : pas de troubles du comportement, mais quotient intellectuel pratiquement inchangé.

Obs.n°16 - Agé de 13 ans - Poids : 57 Kg.

- Diagnostic : débilité mentale avec régression affective.

Cet enfant qui est dans le service depuis 1955 et qui s'était présenté avec une débilité mentale simple, avec débilité motrice, avait fait au cours de son séjour en 1956 une régression globale qui s'était accompagnée d'une inhibition affective marquée. L'enfant s'était replié sur lui-même. On avait peu de contacts possibles. Cette inhibition était peut-être en rapport avec une modification de l'attitude familiale à son égard. Toujours est-il que le quotient de 63 avait régressé à 53. Depuis, une amélioration du contact et du niveau s'est produite (traitement au Lidépran) mais n'a pas persisté.

Marplan : Le traitement a commencé à la date du 8.11.1960, à la dose de 1 comprimé par jour pendant 1 semaine, puis 2 par jour .

Le 24.2.1961, le Marplan est ramené à 1 comprimé 2 jours par semaine. Il est arrêté le 30.5.1961.

Pas de traitement associé.

Au moment où le traitement au Marplan est commencé, le Quotient de développement = 48 au B.S.R.

- Au cours du traitement, travail régulier, pas de troubles du comportement. On note seulement au moment de la diminution de la dose de Marplan une période de somnolence .

- Le test pratiqué le 17.5.1961 montre un quotient de 55 au B.S.R., soit un gain de 7 points.

Pendant la passation du test, on note une attention meilleure.

EN CONCLUSION : amélioration du développement intellectuel, sans troubles du comportement.

4 - Etude analytique des résultats

Action sur le développement intellectuel et le comportement au travail.

Sur les 16 enfants, 12 ont été testés avant et après le traitement au Marplan, Il y a eu une amélioration du Q.I. dans 8 cas. Cette amélioration a été en moyenne de 5 points, la plus faible étant de 1 point (non significative) avec dans 3 cas une amélioration de 7 points. Cette modification psychométrique s'est accompagnée d'un meilleur rendement dans les travaux de jardin d'enfants ou en classe.

Action sur la sociabilité.

Il y a eu une amélioration nette de la sociabilité dans le sens d'un contact, bien meilleur avec l'adulte et avec les autres enfants dans 7 cas . Il y a eu souvent apparition d'initiatives qui n'existaient pas auparavant ; dans l'ensemble les enfants ont paru plus à l'aise, plus épanouis dans leur comportement avec autrui. Il y a donc eu une desinhibition .

Cette levée de l'inhibition semble bien devoir être imputée au traitement et non pas à une meilleure adaptation de l'enfant à son mode de vie, puisque dans l'ensemble toutes les cures ont été commencées plusieurs mois après la rentrée scolaire et ces enfants tout en étant habitués au service demeuraient inhibés au moment où le traitement a été commencé.

Tolérance du produit.

Nous avons noté dans chaque observation les incidents qui ont pu survenir au cours du traitement.

Il n'y a jamais eu d'accidents neurologiques. Les seuls incidents à signaler sont l'apparition dans 6 cas de troubles du comportement avec agressivité, impulsivité, parfois accompagnés de troubles du sommeil. (obs.n°6, 8, 9, 10, 14). Dans trois cas ces troubles ont été si intenses que le traitement a dû être interrompu. Dans les autres cas ces perturbations ont pu être contrôlées par l'adjonction de neuroleptiques ou même par une simple diminution de la dose (réduction de la dose à 2 comprimés par semaine).

Commentaires de ces résultats

A) L'apparition d'incidents assez graves sur le plan du comportement peut s'expliquer de deux façons qui ne s'excluent d'ailleurs pas.

1 - La levée de l'inhibition s'accompagne assez habituellement d'une libération d'agressivité ; c'est d'ailleurs la règle dans les cures purement psychothérapiques.

2 - Le produit a été maintenu trop longtemps à une dose élevée qui avait été nécessaire pour obtenir une amélioration du comportement, mais qu'il aurait sans doute fallu réduire dès l'apparition de l'amélioration (à noter que dans les 5 premières observations où les posologies et la durée de traitement sont bien moindres, aucune complication n'a été notée... peu d'effets bénéfiques aussi). La technique utilisée un peu tardivement de ne donner la dose antérieurement quotidienne que deux fois par semaine, semble à la fois maintenir l'efficacité du produit et permettre une réduction des troubles du comportement .

B) L'amélioration du quotient intellectuel est nette et significative. Néanmoins il faut considérer que l'inhibition dont souffrait la plupart des sujets retentissait sur leur comportement aux tests et que la première appréciation pouvait de ce fait avoir été faussée. Ou bien, on peut considérer qu'il s'agissait d'une arriération vraiment conditionnée par les troubles affectifs et qu'en améliorant l'humeur on a de ce fait amélioré l'arriération. Cette seconde hypothèse parait à priori plus satisfaisante.

Résumé :

L'Isocarboxazid a été utilisé chez 16 enfants, de 7 à 15 ans, atteints d'arriération mentale avec inhibition surajoutée. La posologie quotidienne a été de 20 mg/jour en moyenne pendant 1 à 3 mois. Il y a eu dans 70 % des cas une amélioration nette et significative du développement intellectuel et une diminution de l'inhibition avec sociabilité meilleure. L'amélioration du comportement au travail a été nette dans la plupart des cas, mais elle ne semble persister que tant que le traitement est maintenu. Il n'y a pas eu de complications neurologiques ; dans 35 % des cas on a noté l'apparition de troubles du comportement à type d'agressivité et impulsivité, contrôlés par une diminution de la dose ou l'adjonction de neuroleptiques. Le passage à des cures discontinues, dès qu'on a atteint l'effet souhaité, semble maintenir l'efficacité du produit et réduire les troubles du comportement.

Il s'agit donc d'un produit actif qui en améliorant l'humeur des oligophrènes inhibés, améliore l'arriération mentale elle-même, mais dont le maniement est parfois délicat : difficulté des traitements ambulatoires d'emblée.

o

o o

NIALAMIDE ou NIAMIDE

I PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Chimiquement il s'agit du N [2(Benzylcarbanyl-éthylamino] isonicotinamide. Il appartient donc au groupe chimique des hydrazines.

C'est une poudre blanche, cristalline, légèrement amère, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide chlorhydrique.

II PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

L'action pharmacodynamique est voisine de celle de l'Iproniazide, mais il paraît en expérimentation animale mieux toléré.

Toxicité aiguë : la D.I.50 chez le rat par voie orale est de 1700 mg/Kg. (contre 700 mgr.pour l'Iproniazide).

Par voie intra-péritonéale : 760 mg/Kg. (contre 380 mgr.pour l'Iproniazide).

La toxicité subaiguë et chronique est également beaucoup moindre. Il faut atteindre 60 mg/Kg.pendant plusieurs semaines pour obtenir chez le chien des lésions hépatiques et rénales. Le Niamide ne semble pas toxique pour la cellule hépatique et rénale, aux doses utilisées habituellement en clinique.

Action enzymatique.

Il s'agit d'un puissant inhibiteur de la M.A.O., mais son antagonisme vis-à-vis de la Réserpine est plus marqué. La potentialisation de l'action hypothermisante du 5 H.T.P. chez le lapin est trois fois plus forte que celle de l'Iproniazide.La lutte contre la facilitation par la Réserpine, des convulsions dues au Cardiazol, chez la souris est dix fois plus forte.

Selon COIRAULT, le Nialamide augmente la teneur du cerveau en sérotonine mais aussi en Noradrénaline, ce que ne réalise pas, pour ce dernier point, l'Iproniazide.

Enfin il potentialise, mais moins que l'Iproniazide, le sommeil barbiturique.

III UTILISATION EN CLINIQUE HUMAINE

Le Niamide a été longuement utilisé en Amérique par NATHAN S.KLINE. Il a été aussi largement utilisé en Italie et en France, en psychiatrie, mais aussi en médecine générale.

Nous ne ferons qu'énumérer les possibilités d'utilisation du Niamide dans les affections cardio-vasculaires (angine de poitrine, artérite des membres inférieurs) dans le traitement de l'obésité, les algies diverses (et notamment des cancéreux) les névralgies sévères, chroniques ou récidivantes.

En Psychiatrie, ses indications sont à quelques nuances près, les mêmes que celles du Marsilid .

Dans les états mélancoliques de bons résultats ont été signalés par COIRAULT, SUTTER, mais pour d'autres auteurs, l'action se ferait moins sentir sur l'humeur que sur la "Hormé" autrement dit le dynamisme, l'initiative, le désir d'activité, l'action de l'humeur n'étant que secondaire (HACQUARD).

Même action dans les états dépressifs névrotiques, les schizophrénies inactives ou les épisodes dépressifs des schizophrénies. Dans ce dernier cas, l'association avec la Phénothiazine ou la Réserpine est indispensable (SUTTER, GROSSMANN, FERDMAN).

L'utilisation du Niamide a été fructueuse dans certains cas d'alcoolisme chronique (IMBRIANO, HACQUARD).

Tolérance

Le grand intérêt de ce médicament d'après les différentes publications nous semble être son peu de toxicité tant hépatique que vasculaire. Aucune complication hépatique n'a été signalée et s'il existe parfois un effet hypotensif il est bien plus discret qu'avec le Marsilid, et n'entraîne qu'exceptionnellement des manifestations cliniques d'où son intérêt chez les personnes âgées.

Les doses utilisées sont de l'ordre de 150 mg/jour en moyenne (comprimés à 25 mg. et à 100 mg.)

L'action enfin est plus rapide qu'avec l'Iproniazide.

I V UTILISATION EN NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE

1 Le Nianide a été utilisé depuis 1959 dans l'oligophrénie.

RETT (Vienne) a étudié l'action du Nianide chez 70 enfants dont 29 cas de mongolisme et 41 oligophrénies d'étiologies diverses.

Ces enfants avaient été choisis en raison de leur inhibition psycho-motrice.

La dose quotidienne a été, suivant les cas, de 50 à 75 mg./jour en 2 prises - matin et début de l'après-midi - pendant 6 mois ; les enfants ont été suivis cliniquement par différents observateurs et par des examens de laboratoire.

Chez les mongoliens, l'auteur note "une augmentation de l'activité motrice : plusieurs enfants commencèrent à se lever seuls, d'autres à marcher."

Chez les enfants atteints de quadriplégie spasmodique, on nota un "relâchement de la rigidité faciale, un intérêt plus grand pour les jouets et l'entourage". Dans d'autres cas "un comportement plus vivant, attentif" fut remarqué .

L'auteur signale que chez tous ces enfants un traitement antérieur à l'acide glutamique avait été sans résultats.

RETT conclue à l'intérêt du Nianide chez les enfants oligophrènes présentant une inhibition psycho-motrice. Les résultats, dit-il, sont d'autant meilleurs que les troubles sont plus marqués au départ. Il ne signale aucun effet secondaire, tous les examens biologiques restent normaux .

DAVIES (1959) apporte des résultats intéressants du Nianide chez 29 mongoliens de 6 à 35 ans, pendant une durée de 3 à 8 mois. Ce sont surtout les mongoliens "apathiques, amorphes, tristes" qui furent améliorés. Dans 21 cas il y eut des progrès nets. Trois résultats furent particulièrement intéressants et surtout le cas d'u "idiot de 35 ans qui n'avait jamais parlé, et qui commença progressivement à prononcer des mono-syllabes et au bout de 2 mois parla par courtes phrases. Son comportement s'améliora, son activité fut accrue et il devint apte à s'acquitter de petites tâches domestiques."

2 Dans les retards scolaires simples :

RECA DE ACOSTA et MORENO DE TAUBENSLAG (Buenos Aires) ont obtenu chez 42 enfants des résultats encourageants : "meilleures possibilités de concentration, plus d'intérêt pour le travail scolaire, augmentation de la compréhension ; meilleures possibilités d'accomplir des tâches à l'école et à la maison ; enfants plus vifs, plus alertes, plus faciles à diriger. - Meilleurs contacts et rapports avec autrui. -

3 Dans l'anorexie infantile :

CAMARELLA et Coll. sur 10 cas de 5 à 9 ans, ont obtenu 4 résultats excellents et 3 bons résultats avec une posologie de l'ordre de 1 ngr/Kg./par jour et sans aucun incident.

4 Dans l'énurésie essentielle de l'enfant :

S.ROVEI et S.DELLA CASA (Juin 1961) ont expérimenté le Nianide chez 20 sujets de 10 à 18 ans, à la dose de 1 à 1,5 mg/Kg. pendant 3 semaines. Ils notent 6 très bons résultats, 11 améliorations, 3 échecs.

De son côté, LEVI a enregistré sur 11 cas,3 guérisons complètes et 6 améliorations plus ou moins importantes.

L'ensemble des auteurs conclue à la très bonne tolérance du produit. Il a semblé n'y avoir jamais eu ni anxiété, ni agressivité. L'épilepsie ne constitue pas une contrindication.

En résumé, le Niamide qui appartient chimiquement au groupe des hydrazines, possède des propriétés pharmaco-dynamiques qui le rapprochent du Marsilid, Sa toxicité est moindre. Ses indications cliniques sont sensiblement lesmêmes que celles de l'Iproniazide. En neuro-psychiatrie infantile, il a donné de bons résultats surtout chez les oligophrènes inhibés et dans les retards scolaires simples à la dose de 50 à 75 mg/jour. Sa tolérance est très bonne.

Que conclure de cette brève étude des thymo-analeptiques chez les oligophrènes ? - Il semble bien que les deux produits les plus intéressants soient l'Isocarboxazid et le Nialamide.

Il est difficile de comparer l'activité de ces deux drogues puisque nous n'avons pas l'expérience clinique de la seconde, Il semble pourtant, à la lumière des différentes publications, que le Niamide donne des résultats semblables à ceux obtenus avec le Marplan, avec une tolérance bien meilleure.

o

o o

D I S C U S S I O N

Au terme de ce travail, un certain nombre de points méritent d'être retenus et discutés et plus particulièrement, les indications respectives des différents médicaments et les conditions de leur utilisation.

Les psychotoniques agissent sur la sphère intellectuelle et accroîssent les processus d'attention. Ils paraissent indiqués dans les débilités simples. Ce sont les débiles syntones, mais instables dans leur travail, dispersés, peu attentifs à la tâche quotidienne qui ont le plus de chances d'être améliorés par ces médicaments; les retards scolaires simples paraissent également heureusement influencés par ces stimulants. Par contre, il nous a semblé que le Phacétopérane était moins actif et moins bien toléré dans les arriérations profondes ou compliquées de troubles caractériels.

Les thymo-analeptiques paraissent indiqués toutes les fois que les enfants débiles frappent non plus seulement par leur déficience intellectuelle mais encore par leur inhibition, leur autisme. L'origine de ces troubles peut être, dans certains cas, une évolution psychotique; dans d'autres cas, elle doit être recherchée dans une carence émotionnelle consécutive à des placements successifs ou en milieu familial traumatisant .

Les thymo-analeptiques permettent parfois de lever cette inhibition, d'établir ou d'améliorer le contact de ces débiles avec l'adulte ou avec les autres enfants. Dans la mesure où ce type d'arriération est conditionné par des troubles affectifs profonds, des médicaments tels que le Marplan ou le Niamide, en amélio - rant ces troubles doivent accélérer le développement intellectuel. C'est ce que nous avons observé le plus souvent.

Il est bien évident, d'autre part, que les médicaments, si actifs soient-ils, ne valent que dans la mesure où les enfants sont dans des conditions favorables à leur développement. Ces drogues nouvelles doivent permettre aux oligophrènes de profiter au mieux de ce qui leur est offert au point de vue éducatif, affectif, psychothérapique. Ce sont là les facteurs indispensables au progrès de ces enfants, et le médicament ne peut en aucun cas les remplacer ou masquer leur absence.

Nous voudrions insister enfin sur la relative difficulté de maniement de ces drogues ; en effet, si les complications neurologiques rencontrées ont toujours été sans gravité, si la tolérance générale est bonne, en revanche les troubles du comportement apparus comme complication des traitements ont retenu davantage notre attention. Ils peuvent être suffisamment importants pour annuler l'effet bénéfique de la chimiothérapie ou perturber l'enfant.

Ces complications, nous l'avons vu, sont surtout importantes avec l'Isocarboxazid (Marplan). C'est la raison pour laquelle l'établissement d'un traitement peut être délicat.

La question est relativement facile à résoudre lorsque les enfants sont dans un internat spécialisé - tel que le service où nous avons effectué ce travail - où la compétence du personnel éducatif, la surveillance médicale quotidienne permettent un contrôle aisé des incidents. Le traitement de l'enfant, dans sa famille, pose d'autres problèmes. Une hospitalisation de quelques jours, pour instaurer le traitement, en étudier la tolérance, peut être indiquée dans les cas où les antécédents de l'enfant, la carence familiale feraient envisager avec inquiétude une cure ambulatoire d'emblée. Les résultats obtenus dans certains cas sont suffisamment importants pour justifier le désagrément d'une hospitalisation de quelques jours (dans la mesure, bien sûr, où elle ne risque pas de traumatiser l'enfant).

La surveillance médicale reste de rigueur pendant toute la durée du traitement, ne serait-ce que pour prévenir les possibilités d'effets d'inversion ou les accidents de surdosage par cumulation d'action.

Cette tolérance imparfaite, rançon de l'efficacité des psycho-analeptiques, ne doit pas faire conclure sur une note pessimiste, mais seulement inciter à une utilisation prudente.

o

o o

C O N C L U S I O N S

I L'intérêt porté aux oligophrènes est plus grand tant au point de vue sociologique que thérapeutique.

II Jusqu'à présent les traitements de l'oligophrénie étaient limités, non spécifiques et d'efficacité discutée : hormones, acide glutamique, vitamines, amines sympatho-mimétiques .

III De nouveaux produits stimulants ont été synthétisés : les psycho-analeptiques qui comprennent :

les psychotoniques stimulants de l'intelligence

les thymo-analeptiques, agissant sur l'humeur et l'affectivité

Nous avons rapporté dans ce travail les essais cliniques relatifs à un psychotonique : le Phacétopérane et à deux thymo-analeptiques : l'Iproniazide et l'Isocarboxazid .

IV A) Notre expérience clinique du Phacétopérane a porté sur 75 oligophrènes de niveaux variés. Les résultats sont les suivants :

1- Amélioration du Q.I. dans 2/3 des cas qui s'est maintenue après l'arrêt du traitement chez la plupart des enfants.

2- Amélioration du comportement au travail avec :

une action immédiate et temporaire : accroissement du pouvoir de concentration de l'attention objectivée par l'amélioration des résultats aux tests de barrage,

une action au long cours : possibilités d'apprentissage meilleures et maintenues plus longtemps.

3- La tolérance générale est bonne. L'anorexie rencontrée dans I/4 des cas n'a pas d'effets sur la croissance pondérale.

Les cures discontinues paraissent préférables.

Le maniement du produit est délicat dans les cas de débilité profonde ou compliquée. L'association de neuroleptiques est utile pour prévenir l'apparition d'anxiété ou d'agressivité.

B) Nous n'avons pas d'expérience personnelle des psychotoniques voisins : le méthyl-phénidate, utilisé chez les oligophrènes surtout comme correcteur des neuroleptiques, le Pipradol qui a donné des résultats intéressants dans les retards scolaires simples.

V Parmi les thymo-analeptiques, nous n'avons envisagé que les inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase.

A) L'Iproniazide a été utilisé chez 9 enfants autistes avec des résultats minimes sur le comportement. Seuls peuvent être retenus une augmentation constante de poids et l'absence de complications.

Ces résultats sont moins satisfaisants que ceux publiés par FREEDMAN.

B) Plus intéressant nous a paru l'Isocarboxazid que nous avons utilisé chez 16 enfants atteints d'arriération mentale avec inhibition surajoutée. Les résultats sont les suivants :

- Amélioration du développement intellectuel et desinhibition dans 70% des cas.
- Amélioration du comportement au travail maintenue tant que le traitement est continué.
- Apparition fréquente d'impulsivité et d'agressivité, contrôlées par les associations neuroleptiques ou le passage à des cures discontinues.

Ces résultats sont semblables à ceux publiés dans la littérature, mise à part la tolérance qui nous a paru moins bonne.

C) Nous n'avons pas d'expérience personnelle du Nialamide. A la lumière des différents travaux relatifs à son emploi chez les oligophrènes, il semble que son efficacité soit voisine de celle de l'Isocarboxazid, avec une tolérance meilleure.

VI Les psychotoniques nous semblent indiqués dans les débilités simples, surtout lorsque prédominent les troubles de l'attention.

Les thymo-analeptiques paraissent préférables lorsqu'il existe des perturbations affectives importantes : inhibition, autisme.

L'emploi prudent de ces médicaments chez les oligophrènes doit pouvoir ouvrir une ère thérapeutique nouvelle.

Le Président de Thèse :

Professeur DECHAUME.

VU, le Doyen :

Professeur HERMANN.

VU, et permis d'imprimer
LYON, le 6 Novembre 1961.

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université.

P.LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

I ALBERT, HOEH & WAELSCH

Rapports préliminaires sur l'administration de l'acide glutamique chez des sujets mentalement retardés.

Journal of Nervous in mental desease -104, 263,274, - 1946.

2 ALBERT et WARDEN

The level of performance in the white rate .

Sciences - 100, 476 - 1944.

3 BAWKIN

Benzedrine in behaviour desorders of children .

J.Pediat. - 32, 215,216, - 1948

4 BENDER L.and COTTINGTON

The use of amphetamine sulfate in child psychiatry.

Am.Journal of Psychiatry - 1942.

5 BRADLEY & BOWEN

School performances of children receiving amphetamine sulfate.

American Journal of orthopsychiatry - 1940 -

6 BRADLEY & BOWEN

Amphetamine therapy of children's behaviour desorders.

Am.Journ.orthopsychiatry - 1941 -

7 CHARLIN & Coll.

Le rôle de l'amide glutamique dans le traitement de l'arriération mentale.

Le Génie Médical - Mai 1956 -

8 DELAY, PICHOT et BERTAGNA

L'oligophrénie phenyl pyruvique
son traitement par l'acide glutamique.

Ann.Méd.Psych. T.2, n°3 p.320 - 1949

9 DELAY et PICHOT

Le traitement des oligophrènes par l'acide glutamique

Thérapie - 6 - 253 - 1949

10 DELAY et PICHOT
Acide glutamique et quotient intellectuel.
Bull.Académie nationale de médecine T.135 - n°7, p.112, 1951

11 DESCLAUX, Melle.I.BENOIT et AUSSAGEL
Action de l'acide glutamique chez des débiles mentales profondes.
Revue du Praticien - T.3 , n°12, Avril 1953.

12 FARINA, COLLINET M. et Mme.COLLINETMARCHAL
Glutamine, arriération mentale et troubles caractériels.
Acta Neurologica & Psychiatrica Belgica p.590 - Juillet 1961

13 GRISLAIN
Les stimulants modernes de l'intelligence en Pédiatrie
Semaine des Hôpitaux , n°5 - Janvier 1954.

14 HIEBEL et Coll.
Etude neurophysiologique de l'action des amphétamines sur le SN central.
S.H.P. - 1954 n°30 p.1881

15 HIRTZ
Effets de la Pyridoxine dans le traitement des retards d'évolution psychique.
Thérapie XV - n°7 - p.1221-1225 - 1960

16 HOVEN H.
L'acide glutamique chez les déficients mentaux.
Communication de XLVIII - Congrès des Aliénistes et Neurologues
Besançon 1950 -

17 KERR & SZUVECK
L'acide glutamique et la fonction mentale.
Pédiatries Springfields - p.645-648 - Avril 1960 .

18 KUGELMASS
Chimical therapy of mentally retarded children.
Symposium on the mecanism and menagement mental deficiency in infants and children.
International Record of Medecine - Mars 1959 -

19 LAFON, FAVRE et BASCOU
Le traitement des oligophrénies par l'acide glutamique
Am.Med.Psych. - Décembre 1952 -

20 MARX
Effets d'un excès d'acide glutamique sur l'intelligence des rats.
American Psychol.T.I. p.273 - 1946.

21 MARX
Effets de l'acide glutamique sur l'apprentissage du labyrinthe
J.Comp.and Phys.Psychol. 1948

22 HOLITCH and POLLAKOFF
The effects of Benzedrine sulfate on enuresis
Arch.Pediatr. 54 - 499 à 501 - 1937

23 MOOR
Les traitements actuels de la débilité mentale chez l'enfant.
Annales de Pédiatrie ,n°29, Juin-Juillet 1959

24 MOURIQUAND G.
L'écolier devant l'acide glutamique et ses sels.
Journal Méd. - Lyon - Juin 1955

25 NACHMANSOHN et MACHADO
La formation de l'acétyl choline : un nouvel enzyme la choline esterare
Journal Neurophysiol. 1943

26 NACHMANSOHN et WAELSH
J.Biol.Chemical - 1943

27 PRICE - WAELSCH & PUTMAN
Le Chlorhydrate d'acide glutamique dans le traitement du petit mal et des crises psycho-motrices.
J.Amer.Med.Assoc. 122 p.1153-1156 - 1943

28 ROPERT R.
L'augmentation de l'efficience mentale
Le Concours Médical - 13 Juin 1953 -

29 RUDOLF (De)
Traitement des arriérés mentaux par la thiamine.
The Journal of mental Sciences - Londres - 95 - 401 - Octobre 1949

30 RUDOLF (De)
Traitement des oligophrénies par l'acide glutamique
N°71 - p.3755 - Septembre 1950

31 SCHACHIER
L'acide glutamique en neuro-psychiatrie infantile -Compte-rendu d'une expérience clinique.
Comité Médical des Bouches-du-Rhône. 1er.Novembre 1950.

32 THEVENIN L.
A propos de l'oligophrénie - Notions prophylactiques et thérapeutiques
Annales de Pédiatrie - n°2 - 1958

33 WAELSCH
Le métabolisme de l'acide glutamique -
Lancet - Juillet 1949

34 WEIL, MALHERBE
Etude sur le métabolisme cérébral, le métabolisme de l'acide glutamique dans le cerveau - Biochimie -
30 , 666, 1936.

35 ZIMMERMAN, BORGMEISTER, PUTNAM
Effets de l'acide glutamique sur le fonctionnement mental chez l'enfant et l'adolescent.
Archives Neurol.Psychiatrie - 56, n°5 p.489-506 - 1946

36 ZIMMERMAN, BURGMEISTER, PUTNAM
L'effet plafond de l'acide glutamique sur l'intelligence des enfants et des adolescents.
Am.J.Psych. n°104 - p.393 - 1948.

37 ZIMMERMAN, BURGMEISTER,PUTNAM
Effet de l'acide glutamique sur l'intelligence de malades atteints de mongolisme.
Archive of Neurol.and Psych. Vol.61 - n°3 - p.274-287 -Mars 1949.

38 ZIMMERMAN, BURGMEISTER
L'effet de l'acide glutamique sur l'intelligence légèrement ou à un haut degré déficiente.
N.Y.State Journal of Medicine - 15 Mars 1950

39 ZIMMERMAN et ROSS
Effets de l'acide glutamique et d'autres amino-acides sur l'apprentissage du labyrinthe chez le rat blanc.
Arch.Neurol.Psych. 51 - 446 - 451 - 1944.

CHAPITRE II : LES PSYCHOTONIQUES

40 ANTOS R.J.
A preliminary report of clinical studies on a new stimulant
Arizona Med. 1954

41 BEAUJARD M. et Mme.REVOL E.
Essais cliniques sur l'activité du 8 228 R.P. chez l'enfant oligophrène.
Pédiatrie . T.15. n°3 - 1960

42 BENSOUSSAN et Mme.VILLIAUMEY
Note sur les premiers résultats de l'utilisation d'un nouveau médicament dépressolytique : le chlorhydrate de Pipradol.
Annales M.Psych. n°3 - Mars 1956

43 BURGAT R.
Psychométrie du temps vécu au cours de thérapeutiques psychotoniques et anti-dépressives.
Thèse - Mai 1961

44 CARTER
The effects of Reserpine and Methyl-Phenidylacetate in mental defectives, spastics and epilep i·s.
Psych.Res.Reports - Avril 1956 .

45 COIRAULT R.
Un psychocorticotonique et neurorégulateur central (A.N.P.235).
Entretiens Franco-Allemands de Thérapeutique Psychiatrique (Nov.1959)

46 COIRAULT R., E.SCHULLER et M.PERRIER
Considérations générales sur les psychotoniques
in Psychotropic drugs p.574 - S.Garattini et V.Gholti éditeurs.

47 Mme.S.COURVOISIER et JULOU.
Etudes des propriétés stimulantes centrales de l'acetoxy-1-Phenyl 1 (Pipéridyl 2') Methane Thiro-Lévogyre (8 228 R.P.)
Congrès de Neurologie et de Psychiatrie - Tours 1959 -
Ann.Méd.Psych. Vol.2 n°2 p.345

48 GUYOTAT J., BEAUJARD M., GUILLAUMIN J.
Evaluation psychométrique des effets d'un psychotonique (8.228 R.P.)
Considérations méthodologiques.
Communication au collège neuro-psycho-pharmacologique de Bâle -Juillet 1960-

49 JOUVET M. et COURJON J.
Etude neurophysiologique de l'action centrale du Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide phényl pipéridyl acétique (Ritaline)
Arch.Int.de Pharmacodynamie.

50 FERGUSON J.T.
Further evaluation of the new drug methyl phenidyl acetate in treating the mentally ill.
J.Pharmacol.Exp.Therap. 116 - 20 - 1956.

51 HIMMWICH & RINALDI
Action of Meratran on the electrical activity of the rabbit brain

52 JAMES, M. LEVY, JONES and T.CROLY
Effects of Methyl Phenidylacetate in mentaly retarded children.

53 LINCOLN & CLARK
Studies of the behavioral effects of Ritalin
Desease of the Nervous System - Oct. 1956

54 OULES J. et LEBAI C.
Indications et emploi d'un nouveau psychotonique, le 8.228 R.P.
Communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française
LVII Session - Lille - Juin-Juillet 1960.

55 RAVINA A.
L'action stimulante de l'α Piperidyl, 2 Benzhydrol
Presse Médicale - Juin 1956.

56 SIVADON P., CHANOIT P. et AZOULAY
Premiers résultats cliniques de l'emploi d'un nouveau psychotonique, le 8 228 R.P.
Ann.Méd.Psychol. T.II - n°3 - Octobre 1959 - p.536 - 541

57 SIVADON P., SALINGER R., Melle.QUIDU M.
Résultats cliniques de l'emploi en psychiatrie d'un nouveau psychotonique, le 8 228 R.P. (134 observations)
Communication au Congrès de Psych.et Neurol. de Langue Française - LVII Session - Lille, Juin 1960

58 SALINGER R.
Contribution à l'étude expérimentale de nouvelles médications psychoactives et leur utilisation thérapeutique en psychiatrie.
A propos de l'une d'elles,le 8 228 R.P. (Phacétopérane)
Thèse 29.6.1961.

59 THUILLIER J.
Un nouveau médicament psychotonique
Concours Médical - Octobre 1955

60 TARGOWLA R.
Les indications de l'α (Pipéridyl 2) Benzhydrol dans les états neuropsychiques.
Gazette Médicale de France - T.64 n°1 - Janvier 1957

61 VERONICA & PENNINGTON
The phrenotropic action of Ritalin
Academy of Psychosomatic Medicine - October 1956 -

62 ZIMMERMAN et BURGMEISTER
Action du Methyl-Phenidyl-acetate (Ritaline) et de la Réserpine dans les désordres du comportement des enfants et des adultes.
The American Journal of Psychiatry - Vol.115 - n°4 - Octobre 1958.

CHAPITRE III : LES THYMOLEPTIQUES

63 ALEXANDER & LIPSETT S.R.
Effects of amine oxidase inhibitors on the conditional reflex in man.
Des.Nerv.Syst.U.S.A. - 20 - n°8 - 26 -33 - 1959

64 ALEXANDER L. &LIPSETT S.R.
The effects of drugs on the conditional psychogalvanic reflex in man.
Proc.Amer.Soc.of.Medical Psychiatry - April 1959.

65 BOITELLE & Coll.
Premiers résultats du traitement des états dépressifs par l'Iproniazide
Ann..M.Psych. T 1. - n°1 - p.132-138 - Janvier 1959

66 BRIAN & KIRMAN
Amine oxidase inhibitors as possible treatment for phenyl ketonuria

67 CAMMARELLA et POZZVOLI
Primi résultati con una Nuova Sostanza ad azione anti-monoaminossidasica nel trattamento della anoressia infantile.
Minerva Med. 1959 - 50 - 4453

68 CARTER Ch.
Isocarboxazid in the institutionalized mentally retarded.
Des.of Nerv.Syst. - October 1960 -

69 COIRAULT & Coll.
L'action de la Nialamide sur les états dépressifs - considérations biologiques.
J.Soc.Cien.Med.Lisboa - 1959

70 CRAN E
Further studies on Iproniazid phosphate
Journal of Nervous and Mental Desease - Vol.124 -Sept.1956 -p.522 - 331

71 DAVIES .
A clinical evaluation of Nialamid, a mono amine oxidase inhibitor in psychiatry.
J.Soc.Cien.Med.Lisboa - 1959.

72 DAVIES
Niamid in Mongolism.
British Med.Journal - 1959.

73 FLOODY R.J. and Coll.
Marsilid toxicity - A preliminary report .
Dis.Nerv.Syst.1958 - 19, 541 -544

74 FOUKS, FERRANT-LAINE
Rapports sur l'essai clinique de l'Iproniazide en Psychiatrie
Société Moreau de Tours. -Séance du 31 Mai 1959 -

75 FOUKS, LAINE & Coll.
La Phenelzine : ses indications thérapeutiques .
A.M.P. - Mars 1961 - p.566

76 FREEDMAN
The treatment of autistic schizophrenic children with Marsilid.
Communication faite au Symposium sur le Marsilid -New-York -29 et 30 Nov.1957.

77 GUYOTAT et Coll.
La thérapeutique par le Marplan en Psychiatrie.
Journal de Médecine de Lyon, 20.9.1960. - 1055 à 1062.

78 GUYOTAT et Coll.
L'Iproniazide en thérapeutique psychiatrique.
Communication à la Société de Neuro-Psychiatrie - Med.Soc.de la région lyonnaise - Mars 1959 -

79 HACQUARD, BALLAND et THOUVENOT
Une nouvelle thérapeutique en Psychiatrie, le P 1133 ou Niamid
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française -
LVII Session - Juillet 1960.

80 JOHNSON J.A.
Clinical evaluation of Nialamid in hospitalized and non hospitalized patients.
Dis.Nerv.Syst.1959 - 20 - n°8.

81 KLINE N.S.
Clinical experience with Marsilid (Iproniazid)
New-York - 29,30 November 1957.

82 KLINE N.S.
Nialamid in the private practice of psychiatry.
Des.Nerv.Syst.1959

83 LOOMER, SAUNDERS, KLINE.
L'Iproniazide, un inhibiteur de l'amine oxydase comme exemple d'énigisant psychique.
Regional meeting of the American Psychiatrie association Syracuse -April 1957

84 ORLAND F. & COMER N.L
The adjunctive use of Iproniazid in Psychotherapy.
Dis.Nerv.Syst. Vol.19 - n°4 p.1 à 4 - 1958

85 PLETSCHER A.
Alteration of mono-amine metabolism caused by drugs acting on the central nervous system.
II°Congress Intern.de Psychiatry - Zürich -Sept.1957

86 RECA de ACOSTA
Use of Nialamid on mentally retarded children
J.Soc.Cien.Med.Lisboa 1959 -123 - Sup. Nov. 270 . -

87 RETT A.
Nialamid in the treatment of cerebrally defective children.
J.Soc.Cien.Med.Lisboa - 1959 - 123 Sup. Nov. 265 . -

88 ROVEI S. et DELLA CASA
Le Nianide dans l'énurésie essentielle de l'enfant.
Gazette Med.Ital. Juin 1961 - 210-212

89 SUNG, SHANG-TEH
Utility of Psychic energizer Nianid and compare with Tofranil or Meratran.
Taiwan - Med.World - 1960, 3, 1.

90 SUTTER, BARDENAT, PELICIER
Remarques sur l'action anti-dépressive du Nianide.
Communication Congrès des Psychiatres et Neurologues de Langue Française
Lille 1960 .

91 VIDAL G. et Coll.
Notes sur l'utilisation en thérapeutique psychiatrique du Nianide
P 1133
Ann.Med.Psych. 1960 - 118 - 1-988.

TABLE DES MATIERES

		Pages
INTRODUCTION		1
PLAN GENERAL		3
CHAPITRE I :	Les stimulants de l'intelligence précurseurs des psycho-analeptiques modernes	5
CHAPITRE II :	Les Psychotoniques	17
	-Généralités, Classification	18
	-Le Lidépran - Essais Cliniques	25
	-La Ritaline : Revue bibliographique	44
	-Le Mératran : Revue bibliographique	50
CHAPITRE III:	Les Thymo-analeptiques	53
	-Généralités	54
	-Le Marsilid - Essais Cliniques	56
	-Le Marplan - Essais Cliniques	72
	-Le Niamide - Revue bibliographique	93
DISCUSSION		99
CONCLUSIONS		101

o

o o